

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 258**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2012 E 16183267 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3150590**

54 Título: **Agentes moduladores de S1P**

30 Prioridad:

07.02.2011 US 201161440254 P

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

07.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THOMAS, JERMAINE;
MI, SHA;
LIN, EDWARD, YIN-SHIANG;
ZHENG, GUO, ZHU;
MA, BIN;
CALDWELL, RICHARD, D.;
GUCKIAN, KEVIN y
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 772 258 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes moduladores de S1P

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son agentes moduladores de S1P.

10 **Antecedentes de la invención**

10 La esfingosina 1-fosfato (S1P, por sus siglas en inglés) es un mediador lisofosfolípido que suscita una diversidad de respuestas celulares mediante la estimulación de cinco miembros de la familia de receptores del gen de diferenciación de células endoteliales (EDG, por sus siglas en inglés). Los receptores de EDG son receptores acoplados a la proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) y tras la estimulación propagan señales de segundos mensajeros a través de la activación de subunidades alfa de proteína G heterotriméricas (G_{α}) y dímeros beta-gamma ($G_{\beta\gamma}$). En última instancia, esta señalización activada por S1P da como resultado la supervivencia celular, una mayor migración celular y, con frecuencia, la mitogénesis. El reciente desarrollo de agonistas dirigidos a los receptores de S1P ha proporcionado un enfoque respecto del papel de este sistema de señalización en la homeostasis fisiológica. Por ejemplo, el inmunomodulador, FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol) que, después de la fosforilación, es un agonista en 4 de 5 receptores de S1P, reveló que influir en la actividad del receptor de S1P incide en el tráfico de linfocitos. Adicionalmente, los antagonistas del receptor de S1P de tipo 1 (S1P₁) provocan una fuga del endotelio capilar pulmonar que indica que la S1P puede estar implicada en el mantenimiento de la integridad de la barrera endotelial en algunos lechos tisulares. Los receptores de S1P de tipo 4 (S1P₄) se expresan principalmente en leucocitos y, específicamente, el S1P₄ media efectos inmunosupresores del S1P mediante la inhibición de la proliferación y la secreción de citocinas efectoras, mientras que potencia la secreción de la citocina supresora IL-10. Véase, por ejemplo, Wang, W. et al., (2005) *FASEB J.* 19(12): 1731-3. Los receptores de S1P de tipo 5 (S1P₅) se expresan exclusivamente en oligodendrocitos y células precursoras de oligodendrocitos (OPC, por sus siglas en inglés) y son vitales para la migración celular. La estimulación del S1P₅ inhibe la migración de OPC, que normalmente migran distancias considerables durante el desarrollo del cerebro. Véase, por ejemplo, Novgorodov, A. et al., (2007) *FASEB J.* 21: 1503-1514.

Se ha demostrado que la S1P induce muchos procesos celulares, incluyendo los que dan como resultado la agregación plaquetaria, la proliferación celular, la morfología celular, la invasión de células tumorales, la quimiotaxis celular endotelial y la angiogénesis. Por estas razones, los receptores de S1P son buenos objetivos para las aplicaciones terapéuticas tales como la curación de heridas, la inhibición del crecimiento tumoral y las enfermedades autoinmunes.

La esfingosina-1-fosfato señala células en parte a través de un grupo de receptores acoplados a la proteína G denominados S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅ (antiguamente EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 y EDG8). Los receptores de EDG son receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y tras la estimulación propagan señales de segundos mensajeros a través de la activación de subunidades alfa de proteína G heterotriméricas (G_{α}) y dímeros beta-gamma ($G_{\beta\gamma}$). Estos receptores comparten el 50-55 % de identidad de secuencia de aminoácidos y se agrupan con otros tres receptores (LPA₁, LPA₂ y LPA₃ (antiguamente EDG2, EDG4 y EDG7) para el ácido lisofosfatídico estructuralmente relacionado (LPA, por sus siglas en inglés).

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

Los receptores de S1P son buenos objetivos farmacológicos porque los receptores individuales son específicos tanto de tejidos como de respuestas. La especificidad de tejidos de los receptores de S1P es deseable porque el desarrollo de un agonista o antagonista selectivos para un receptor localiza la respuesta celular en tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos secundarios no deseados. La especificidad de respuesta de los receptores de S1P también es importante porque permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen ciertas respuestas celulares sin influir en otras respuestas. Por ejemplo, la especificidad de respuesta de los receptores de S1P permitirá que un mimético de S1P inicie la agregación plaquetaria sin influir en la morfología celular.

El documento US 7.750.021 desvelan compuestos que tienen una actividad agonista en uno o más de los receptores de S1P.

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

Sumario

Basándose en la divulgación contenida en el presente documento, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar un accidente cerebrovascular en un mamífero, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

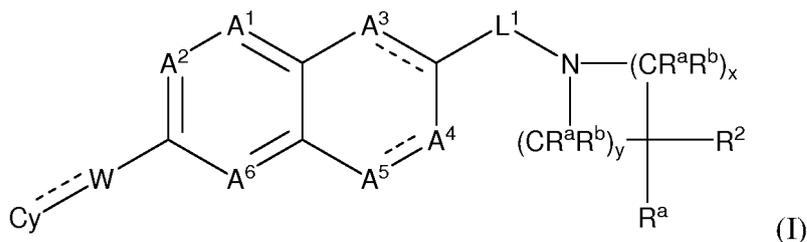
- ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-(1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(cis-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftoil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(4-*terc*-butilciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-propil-piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-perhidro-azepin-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico;
- ácido {1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-il}-acético;
- ácido 1-[7-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(ciclopentiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(cicloheptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico; y
- ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-2-carboxílico.

La presente invención y las realizaciones de la misma se establecen en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada

Los compuestos desvelados pueden tener actividad como agonistas del receptor o antagonistas del receptor en uno o más receptores de S1P. En particular, los compuestos pueden ser antagonistas de S1P₄.

Un compuesto puede tener la fórmula (I):



donde:

A¹ puede ser -CH= o -N=, A² puede ser -CH= o -N=, A³ puede ser -CH₂-, -CH= o -N=, A⁴ puede ser -CH₂-, -CH=

o -N=, A⁵ puede ser -CH₂-, -CH= o -N= y A⁶ puede ser -CH= o -N=. W puede ser -O-, =CR⁵- o -CHR⁵-. R⁵ puede ser hidrógeno, halo, alquilo o haloalquilo.

Cy puede ser un grupo cicloalquilo de 4 a 7 miembros, un grupo cicloalqueno de 4 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O; en el que Cy está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R¹, donde cada R¹, independientemente, puede ser halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, trialkilsililo, alcoxi, cicloalcoxi, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo o arilo o dos R¹, tomados juntos, pueden ser alquileno C₁ a C₅.

L¹ puede ser -C(O)- o -C(R³)₂-. Cada R³, independientemente, puede ser hidrógeno, alquilo o haloalquilo. x puede ser 0, 1, 2, 3, 4 o 5 e i puede ser 0, 1, 2, 3, 4 o 5, donde la suma de x e y es 4 o 5.

Cada R^a y cada R^b, independientemente, puede ser hidrógeno, halo, hidroxilo, -CO₂R^c, alquilo o arilo.

R² puede ser -(CH₂)_nCO₂R^c, donde n es 0 o 1. R^c puede ser hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o arilo.

La fórmula (I) puede excluir los compuestos ácido 1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidin-4-carboxílico, ácido 1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidin-3R-carboxílico y ácido 1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidin-3S-carboxílico.

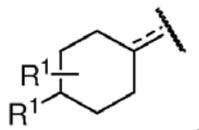
El compuesto puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En algunos casos, cada R¹, independientemente, es halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo o arilo o dos R¹, tomados juntos, son alquileno C₂ a C₅; cada R^a y cada R^b, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo o arilo; y R² es -(CH₂)_n-CO₂R^c.

En algunos casos, no más de dos de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ es -N=. En algunos casos, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son -CH=. En ciertos compuestos, A¹ es -CH=, A² es -CH= y A⁵ es -CH=. En algunos compuestos, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ son -CH=. En algunos compuestos, se aplica uno de los siguientes: A³ es -CH=, A⁴ es -CH= y A⁵ es -CH=; o A³ es -N=, A⁴ es -CH= y A⁵ es -CH=; o A³ es -N=, A⁴ es -N= y A⁵ es -CH=; o A² es -N= y A⁶ es -N=; o A¹ es -N= y A⁶ es -N=; o A³ es -CH₂-, A⁴ es -CH₂- y A⁵ es -CH₂-.

La suma de x e y puede ser 4, por ejemplo, cuando x es 2 e y es 2.

Cy puede ser bicíclico o espiro-bicíclico, por ejemplo, cuando ambos R¹, tomados juntos, son alquileno C₂ a C₅. En este caso, si ambos R¹ están unidos a diferentes átomos, Cy es bicíclico; si ambos R¹ están unidos al mismo átomo, Cy es espiro-bicíclico. Cy puede tener la fórmula:

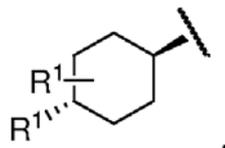


En algunos casos, un R¹ puede ser hidrógeno y el otro R¹ puede ser etilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo o ambos R¹, tomados juntos, pueden ser alquileno C₂ a C₅.

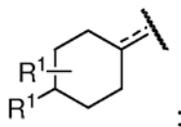
L¹ puede ser -C(R³)₂-, donde al menos un R³ es hidrógeno. L¹ puede ser -CH₂-.

W puede ser -O-.

En algunos casos, W es -O- y Cy tiene la fórmula:

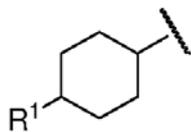


En algunos casos, cada uno de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ es -CH=; L¹ es -C(R³)₂-, donde al menos un R³ es hidrógeno; la suma de x e y es 4; Cy tiene la fórmula



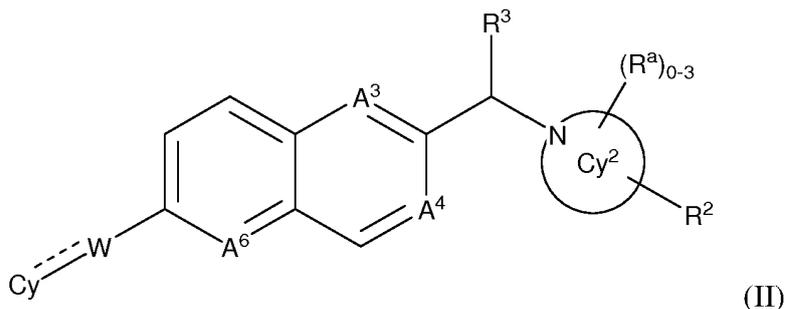
y
W es -O-.

En algunos casos, Cy puede tener la fórmula:



5

Un compuesto puede tener la fórmula (II):



(II)

10 donde:

cada uno de A³, A⁴ y A⁶, independientemente, es -CH= o -N=;

W es -O-, =CR⁵- o -CHR⁵-;

R⁵ es hidrógeno, halo, alquilo o haloalquilo;

15 Cy es un grupo cicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 1 heteroátomo que es O; en la que Cy está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R¹;

cada R¹, independientemente, es halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo o arilo o dos R¹, tomados juntos, son alquileno C₂ a C₅;

R³ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

20 Cy² es un grupo cicloalquilo de 6 o 7 miembros;

cada R^a, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo o arilo;

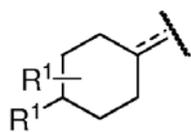
R² es -(CH₂)_n-CO₂R^c, en el que n es 0 o 1; R^c es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o arilo;

25 siempre que el compuesto no sea ácido 1-((2-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidin-4-carboxílico, ácido 1-((2-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidin-3R-carboxílico o ácido 1-((2-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidin-3S-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En algunos casos, no más de dos de A³, A⁴ y A⁶ son -N=. Por ejemplo, en ciertos casos, cuando A³ es -N=, A⁴ puede ser -N= o -CH= y A⁶ puede ser -CH=; cuando A⁴ es -N=, A³ puede ser -N= o -CH= y A⁶ puede ser -CH=; o cuando A⁶ es -N=, entonces A³ puede ser -CH y A⁴ puede ser -CH=.

Cy puede tener la fórmula:

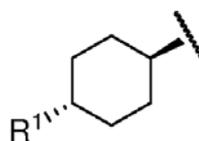


35

En algunos casos, un R¹ puede ser hidrógeno y el otro R¹ puede ser etilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo o ambos R¹, tomados juntos, pueden ser alquileno C₂ a C₅.

En algunos casos, W es -O- y Cy tiene la fórmula:

40



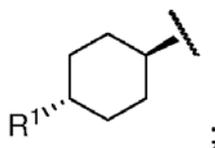
En un caso, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en la que:

cada uno de A³, A⁴ y A⁶, independientemente, es -CH=;

W es -O-;

5 Cy es



R¹ es halo, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

10 R³ es hidrógeno;

Cy² es piperidinilo;

cada R^a, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo o arilo;

R² es -(CH₂)_n-CO₂R^c, en el que n es 0 o 1; R^c es hidrógeno o alquilo.

15 El compuesto puede ser:

ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-(1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxílico;

20 ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(cis-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

25 ácido 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftoil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-((4-*terc*-butilciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

30 ácido 1-(2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-propil-piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico;

35 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-perhidro-azepin-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico;

ácido {1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-il}-acético;

ácido 1-[7-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;

40 ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(ciclopentiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(cicloheptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

45 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-2-carboxílico;

ácido 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-((cis-4-(*terc*-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

50 ácido 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(((4-propilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(ciclobutoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-(1-(6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;

55 ácido 1-((6-((4-(*terc*-butil)ciclohexil)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

60 ácido 1-((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-((trans-4-(*terc*-pentil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-ilo)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-ilo)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 5 ácido 1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-ilo)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((3,3,5-trimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 10 ácido 1-((6-((3-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((4-(*terc*-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((cis-4-(etoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((octahidro-1H-inden-5-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 15 ácido 1-((6-((3,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((cis-4-(metoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((cis-4-(*terc*-butoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((cis-4-(isobutoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((trans-4-(*terc*-butoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 20 ácido 1-((6-((trans-4-(isobutoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((trans-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((2-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((trans-4-(isopropoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 25 ácido 1-((6-((cis-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((2-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 30 ácido 1-((6-((3-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4,4-dicarboxílico;
 ácido 2-(1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-2-il)acético;
 35 ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-etilpiperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo)naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(1,3,3-Trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo)naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 40 ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinazolin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-[7-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-[1,8]naftiridin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico; o
 ácido 1-((6-((trans-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado 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. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo,
 50 iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo o n-decilo.

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

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más grupos halo como se definen en el presente documento. Preferentemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un sustituyente yodo, bromo, cloro o fluoro. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden estar sustituidos con dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halo. Son grupos haloalquilo preferidos trifluorometilo y
 60
 65

difluorometilo.

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

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxí (es decir, -OH).

10 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un grupo ramificado o lineal olefínicamente insaturado que tiene al menos un doble enlace. Los grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, 1-propeno, 2-propeno, 1,3-butadieno, 1-butenilo, hexeno, penteno, hexeno, hepteno, octeno y similares.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en el que el alquilo se ha definido en el presente documento anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-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.

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

25 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, sustituido con uno o más grupos alcoxi como se definen en el presente documento.

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

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

45 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico olefínicamente insaturado de 3-12 átomos de carbono, preferentemente de 3-9, o más preferentemente de 3-8 átomos de carbono, y que tienen uno o más dobles enlaces. Los grupos cicloalqueno monocíclicos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclopenteno, ciclohexeno y similares. Los grupos cicloalqueno bicíclicos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, biciclo[2.2.1]hept-5-eno y biciclo[2.2.2]oct-2-eno.

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento sustituido con uno o más grupos cicloalcoxi como se define en el presente documento.

60 La expresión "bicíclico" o "sistema de anillos bicíclicos", como se usan en el presente documento, pueden incluir un sistema de anillos condensados, un sistema de anillos unidos o un sistema de anillos espiro.

65 La expresión "sistema de anillos condensados", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos que tiene dos o tres anillos (preferentemente dos anillos) seleccionados independientemente entre anillos de carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo que comparten un lado. Un sistema de anillos condensados puede tener desde 4-15 miembros de anillo, preferentemente desde 5-10 miembros de anillo. Los ejemplos de sistemas de

anillos condensados incluyen octahidroisoquinolin-2(1H)-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazinilo y decahidroisoquinolinilo.

La expresión "sistema de anillos unidos", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos que tiene un anillo de carbociclilo o heterociclilo en el que dos átomos no adyacentes del anillo están conectados (unidos) por uno o más (preferentemente de uno a tres) átomos. Un sistema de anillos unidos puede tener más de un puente dentro del sistema de anillos (por ejemplo, adamantilo). Un sistema de anillos unidos puede tener desde 6-10 miembros de anillo, preferentemente desde 7-10 miembros de anillo. Los ejemplos de sistemas de anillos unidos 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 preferentemente, el sistema de anillos unidos se selecciona entre el grupo que consiste en 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y bicyclo[2.2.2]octanilo.

La expresión "sistema de anillos espiro", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos que tiene dos anillos, cada uno de los cuales se seleccionan independientemente entre un carbociclilo o un heterociclilo, en el que las dos estructuras de anillo tienen un átomo en común. Los sistemas de anillos espiro tienen de 5 a 14 miembros de anillo. Los ejemplos de sistemas de anillos 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.

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos saturados o insaturados que tiene de 3 a 15 miembros de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, en el que los heteroátomos se seleccionan independientemente entre O, S y N y en el que N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. En un caso, un heterociclilo es monocíclico de 3-8 miembros. En otro caso, un heterociclilo es un bicíclico de 6-12 miembros. En otro caso más, un heterociclilo es un sistema de anillos tricíclicos de 10-15 miembros. El grupo heterociclilo puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. Los heterociclilos incluyen sistemas de anillos condensados o unidos. El término "heterociclilo" abarca grupos heterocicloalquilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente saturado que comprende 3-15 miembros de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, en el que los heteroátomos se seleccionan independientemente entre O, S y N y en el que N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. Los ejemplos de heterociclilos incluyen dihidrofurano, [1,3]dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, piperazinilo, 1,3-dioxolano, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidina, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditianilo, oxatiano, tiomorfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, tetrahydropirano, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo y diazepinilo.

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

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 5-14 miembros que tiene de 1 a 10 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación y en el que al menos un anillo del sistema de anillos es aromático. En un caso, el heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 miembros de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. En otro caso, el heteroarilo es bicíclico y tiene de 8 a 10 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizino, benzamidazolilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina y 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina.

Un amino es un grupo que tiene la fórmula NH₂. El término N-alquilamino es un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo. El término N,N-dialquilamino es un grupo amino en el que cada átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo que puede ser igual o diferente.

El término "trialquilililo" se refiere a (alquil)₃-Si-, en el que cada uno de los grupos alquilo puede ser igual o

diferente.

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

Los compuestos desvelados pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente divulgación, ha de entenderse que cualquier estructura que no designe la estereoquímica abarca todos los diversos isómeros ópticos (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) en forma pura o sustancialmente pura, así como mezclas de los mismos (tales como una mezcla racémica o una mezcla enantioméricamente enriquecida). Es bien sabido en la técnica cómo preparar dichas 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 quirál o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quirál). Los compuestos pueden ser compuestos isotópicamente marcados, por ejemplo, compuestos que incluyen diversos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo o cloro. Los compuestos desvelados pueden existir en formas tautoméricas y se incluyen mezclas y tautómeros individuales separados. Además, algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo.

Un compuesto de fórmula (I) o (II) puede modular la actividad de los receptores de S1P. Un compuesto de fórmula (I) o (II) puede tener una actividad agonista o antagonista del receptor de S1P. El compuesto puede ser selectivo para el receptor S1P4. El compuesto puede ser un antagonista selectivo de S1P4. Ser selectivo puede significar que el compuesto se une al receptor (o a un grupo relativamente pequeño de moléculas o proteínas relacionadas) en una mezcla compleja o, en otras palabras, cuando se expone a una diversidad de tipos de receptores íntimamente relacionados, el compuesto puede unirse preferentemente a solo uno de los tipos de receptores. El compuesto puede tener una mayor afinidad por el receptor S1P4, en al menos 100 veces, al menos 50 veces, al menos 10 veces, al menos 5 veces o al menos 2 veces que el receptor S1P1, receptor S1P2, receptor S1P3 o receptor S1P5.

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

Los compuestos también pueden promover la diferenciación celular de oligodendrocitos progenitores. Los compuestos pueden promover la mielinización o remielinización.

Un "agente modulador de S1P" se refiere a un compuesto o composición que es capaz de inducir un cambio detectable en la actividad del receptor de S1P *in vivo* o *in vitro* (por ejemplo, al menos un 10 % de aumento o reducción de la actividad de S1P como se mide mediante un ensayo dado tal como el bioensayo descrito en los ejemplos y conocido en la técnica. "Receptor de S1P" se refiere a todos los subtipos de receptores de S1P (por ejemplo, los receptores de S1P S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ o S1P₅), a menos que se indique el subtipo específico. Es bien sabido en la técnica cómo determinar la actividad agonista o antagonista de S1P usando los ensayos convencionales descritos en el presente documento, o usando otros ensayos similares que son bien conocidos en la técnica. En algunos casos, dependiendo del tipo celular y las condiciones utilizadas, 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 del receptor de S1P. Los usos potenciales de un agente modulador de S1P incluyen, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero. Por ejemplo, la afección puede incluir el asma, las neuropatías inflamatorias, la artritis, el lupus eritematoso, la psoriasis, una lesión por isquemia-reperusión, un tumor sólido, una metástasis tumoral, una enfermedad asociada a la angiogénesis, una enfermedad vascular, una afección dolorosa, una enfermedad viral aguda o la diabetes insulino dependiente y la diabetes no insulino dependiente. La afección puede alterar el tráfico de linfocitos como un método de tratamiento para el dolor neuropático, el dolor inducido por la inflamación (por ejemplo, en el que están involucradas las prostaglandinas) o el tratamiento de patologías autoinmunes tales como la uveítis, la diabetes de tipo I, la artritis reumatoide, los trastornos inflamatorios crónicos, las enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), la esclerosis múltiple y en endoprótesis vasculares con elución de fármacos. Los usos adicionales pueden incluir el tratamiento de enfermedades degenerativas del cerebro, enfermedades cardíacas, cánceres o la hepatitis C. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028 y WO 2006/072562. Una clase de agonistas de receptores de S1P se describen en la solicitud provisional de los EE. UU. n.º 60/956.111, presentada el 15 de agosto de 2007 y el documento WO/2009/023854, presentado el 15 de agosto de 2008. Véase también la solicitud provisional de los EE. UU. n.º 61/231.539, presentada el 5 de agosto de 2009 y el documento WO/2011/017561, presentado el 5 de agosto de

2010.

5 Los usos potenciales adicionales de un agente modulador de S1P incluyen, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de una afección patológica o un síntoma en un mamífero. Por ejemplo, la afección puede incluir la migración celular inhibida de células precursoras de oligodendrocitos (OPC). Los usos potenciales de un antagonista del receptor de S1P y de antagonistas selectivos de tipo receptor S1P4 incluyen en particular, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de una afección patológica o un síntoma en un mamífero.

10 El "tratamiento" de la esclerosis múltiple incluye el tratamiento de diversas formas de la enfermedad incluyendo recidivante-remitente, crónica progresiva y los agonistas/antagonistas del receptor de S1P pueden usarse solos o junto con otros agentes para aliviar los signos y síntomas de la enfermedad, sí como profilácticamente.

15 Además, los compuestos desvelados pueden usarse para alterar el tráfico de linfocitos como método para prolongar la supervivencia del aloinjerto, por ejemplo, el trasplante incluyendo los trasplantes de órganos sólidos, el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped, el trasplante de médula ósea y similares.

20 Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición de la S1P liasa. La S1P liasa es una enzima intracelular que degrada irreversiblemente la S1P. La inhibición de la S1P liasa interrumpe el tráfico de linfocitos con linfopenia concomitante. En consecuencia, los inhibidores de la S1P liasa pueden ser útiles en la modulación de la función del sistema inmune. Por tanto, los compuestos desvelados pueden usarse para inhibir la S1P liasa. Esta inhibición podría concordar con la actividad del receptor de S1P o podría ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

25 Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles como antagonistas del receptor de cannabinoides CB₁. El antagonismo de CB₁ se asocia a una reducción del peso corporal y una mejora en los perfiles lipídicos de la sangre. El antagonismo de CB₁ puede concordar con la actividad del receptor de S1P o podría ser independiente de la actividad de cualquier receptor de S1P.

30 Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición del grupo IVA PLA₂ citosólico (cPLA₂). cPLA₂ cataliza la liberación de ácidos eicosanoicos (por ejemplo, ácido araquidónico). Los ácidos eicosanoicos se transforman en eicosanoides proinflamatorios tales como prostaglandinas y leucotrienos. Por tanto, los compuestos desvelados pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. Esta inhibición podría concordar con la actividad del receptor de S1P o podría ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

35 Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición de la cinasa lipídica de sustratos múltiples (MuLK). La MuLK se expresa altamente en muchas células tumorales humanas y, por tanto, su inhibición podría ralentizar el crecimiento o la proliferación de tumores.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir los compuestos de fórmula (I) o (II). Más en particular, dichos compuestos pueden formularse como composiciones farmacéuticas usando vehículos, cargas, agentes solubilizantes y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal, un análogo, derivado o modificación del mismo, como se describe en el presente documento, se usa para administrar el compuesto apropiado para un sujeto.

45 Los compuestos de fórmula (I) o (II) son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que incluye la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o (II) o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Los compuestos de fórmula (I) o (II) pueden usarse en combinación con al menos un principio activo adicional, tal como un medicamento utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple tal como Tysabri®, fumarato de dimetilo, un interferón (tal como interferones pegilados o no pegilados, preferentemente interferón β-1a o interferón β-1a pegilado), acetato de glatirámico, un compuesto que mejora la función vascular, un agente de inmunomodulación (tal como Fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.); corticoesteroides; ciclofosfamida; azatioprina; mitoxantrona, metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxispergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato de betametasona de sodio; valerato de betametasona; budesonida; captopril; clorhidrato de clormetina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de dclorisona; clorhidrato de doxorrubicina; clorhidrato de epirubicina; acetónido de flucorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxicortida; pivalato de flumetasona; flunisolido; 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, 5 prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolimus; teriflunomida; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato de acetónido de triamcinolona; benetonido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales 10 inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales de receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD20 (por ejemplo, rituximab y ocrelizumab), CD25, CD28, B7, CD40, CD45, CD56 (por ejemplo, daclizumab) o CD58 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo mAb o inhibidores de bajo peso molecular incluyendo antagonistas de selectina y antagonistas de VLA-4 (tales como Tysabri®); agentes remielinizantes tales como BIIB033. Los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) también se pueden usar en combinación con agentes que 15 tratan los síntomas de esclerosis múltiple tales como fampridina.

Los axones y dendritas se pueden extender desde las neuronas. La punta distal de un axón o neurita que se extienden pueden incluir una región especializada, conocida como el cono de crecimiento. Los conos de crecimiento pueden sentir el medio local y pueden guiar el crecimiento axonal hacia la célula objetivo neuronal. Los conos de 20 crecimiento pueden responder a estímulos 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 por día. El cono de crecimiento puede explorar el área por delante de él y a ambos lados, por medio de elongaciones clasificadas como lamelipodios y filopodios. Cuando una elongación entra en contacto con una superficie desfavorable, se puede retraer. Cuando una elongación entra en contacto con una superficie de 25 crecimiento favorable, puede continuar extendiéndose y guiar el cono de crecimiento en esa dirección. Cuando el cono de crecimiento alcanza una célula objetivo apropiada, puede crearse una conexión sináptica.

La función de las células nerviosas puede verse influenciada por el contacto entre neuronas y otras células en su ambiente inmediato (Rutishauser, et al., 1988, *Physiol. Rev.* 68:819). Estas células pueden incluir células gliales 30 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).

Las neuronas del SNC pueden tener un potencial inherente para regenerarse después de una lesión, pero pueden ser inhibidas de hacerlo por proteínas inhibitoras presentes en la mielina (Brittis et al., 2001, *Neuron* 30:11-14; Jones et al., 2002, *J. Neurosci.* 22:2792-2803; Grimpe et al., 2002, *J. Neurosci.*:22:3144-3160). 35

Se han caracterizado varias proteínas inhibitoras de mielina halladas en oligodendrocitos. Los ejemplos conocidos de proteínas inhibitoras de mielina pueden incluir NogoA (Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Grandpre et al., 40 *Nature* 2000, 403, 439-444), glicoproteína asociada a la mielina (MAG, por sus siglas en inglés) (McKerracher et al., 1994, *Neuron* 13:805-811; Mukhopadhyay et al., 1994, *Neuron* 13:757-767) o glicoproteína de oligodendrocito (OM-gp), Mikol et al., 1988, *J. Cell. Biol.* 106:1273-1279). Cada una de estas proteínas puede ser un ligando para el receptor neuronal Nogo-1 (NgR1 (Wang et al., *Nature* 2002, 417, 941-944; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444; Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Domeniconi et al., *Neuron* 2002, publicado en línea el 28 de junio de 45 2002).

El receptor Nogo-1 (NgR1) puede ser una proteína de membrana anclada a GPI que contiene 8 repeticiones ricas en leucina (Fournier et al., 2001, *Nature* 409:341-346). Después de la interacción con proteínas inhibitoras (por ejemplo, NogoA, MAG y OM-gp), el complejo de NgR1 puede transducir señales que conducen al colapso del cono 50 de crecimiento y la inhibición del crecimiento de las neuritas.

Existe una necesidad de moléculas y métodos para inhibir el colapso del cono de crecimiento mediado por NgR1 y la inhibición resultante del sobrecrecimiento de las neuritas. Adicionalmente, existe una necesidad de moléculas que aumenten la supervivencia neuronal y la regeneración de los axones, en particular para el tratamiento de 55 enfermedades, trastornos o lesiones que implican la lesión axonal, la muerte celular neuronal o de oligodendrocitos, la desmielinización o la dimielinización o que en general se relacionan con el sistema nervioso.

Dichas enfermedades, trastornos o lesiones pueden incluir, pero sin limitación, la esclerosis múltiple (EM), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), la encefalomiелitis (EPL, por sus siglas en inglés), la mielolisis pontina central (MPC), la adrenoleucodistrofia, la enfermedad de Alexander, la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMZ), la leucodistrofia celular globoide (enfermedad de Krabbe) y la degeneración de Waller, la neuritis óptica, la mielitis transversa, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la lesión de la médula espinal, la lesión cerebral traumática, la lesión 60 posradiación, las complicaciones neurológicas de la quimioterapia, el ictus, la neuropatía óptica isquémica aguda, la deficiencia de vitamina E, el síndrome de deficiencia de vitamina E aislada, AR, el síndrome de Bassen-Kornzweig, el síndrome de Marchiafava-Bignami, la leucodistrofia metacromática, la neuralgia del trigémino o la parálisis de Bell. 65

Entre estas enfermedades, la EM puede ser la más difundida, afectando aproximadamente a 2,5 millones de personas en el mundo.

5 La EM puede comenzar con un patrón de recaída-remisión de implicación neurológica, que luego puede progresar a una fase crónica con mayor daño neurológico. La EM puede estar asociada con la destrucción de la mielina, los oligodendrocitos o axones localizados en 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.

10 Pueden estar disponibles diversos tratamientos modificadores de la enfermedad para la EM, incluyendo el uso de corticosteroides e inmunomoduladores tales como interferón beta o Tysabri®. Además, debido al papel central de los oligodendrocitos y la mielinización en la EM, se hicieron esfuerzos por desarrollar terapias para aumentar el número de oligodendrocitos o mejorar la mielinización. Véase, por ejemplo, Cohen et al., patente de los EE. UU. N.º 5.574.009; Chang et al., *N. Engl. J. Med.* 346: 165-73 (2002). Sin embargo, sigue siendo una necesidad urgente lograr terapias adicionales para la EM y otros trastornos de desmielinización y dismielinización.

15 Un compuesto de fórmula (I) o (II) puede promover la mielinización o la remielinización. Un método puede incluir la administración de un compuesto de fórmula (I) o (II) a las células. Un método de promoción de la diferenciación celular de oligodendrocitos progenitores puede incluir la administración de un compuesto de fórmula (I) o (II) a las células. Un método de tratamiento de la esclerosis múltiple puede incluir la administración de un compuesto de fórmula (I) o (II) a un sujeto.

20 La dosis de un compuesto de fórmula (I) o (II) administrada a un sujeto puede ser inferior a 10 µg, inferior a 25 µg, inferior a 50 µg, inferior a 75 µg, inferior a 0,10 mg, inferior a 0,25 mg, inferior a 0,5 mg, inferior a 1 mg, inferior a 2,5 mg, inferior a 5 mg, inferior a 10 mg, inferior a 15 mg, inferior a 20 mg, inferior a 50 mg, inferior a 75 mg, inferior a 100 mg o inferior a 500 mg.

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

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

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

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

45 La administración de un inhibidor o compuesto a las células pueden incluir las células de un sistema o modelo *in vitro* o *in vivo*. Las células pueden ser parte de una estirpe celular. La estirpe celular puede ser una estirpe celular primaria o secundaria. La estirpe celular puede ser una estirpe celular inmortal. Las células se pueden romper 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.

50 Un método puede incluir adicionalmente el control de una propiedad de una muestra o un sujeto. Puede extraerse 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 incluye neuronas o células gliales. Una muestra también puede quedar en el sujeto. Por ejemplo, una muestra puede ser un tejido o células que se observan dentro del paciente.

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

60 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 oligodendrocítica de mielina. En algunos casos, la determinación de la presencia de una molécula puede incluir determinar la concentración de la

molécula, la determinación de la pureza de la molécula o la determinación de la cantidad de la molécula.

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

5 El control de una propiedad puede incluir observar la propiedad de la muestra o el sujeto solos. El control de una propiedad puede incluir el control de la propiedad antes de administrar a la muestra o al sujeto un compuesto de fórmula (I) o (II). El control de una propiedad puede incluir el control de la propiedad después de administrar a la muestra o al sujeto un compuesto. El control de una propiedad puede incluir el control de una propiedad después de haber administrado a la muestra o al sujeto una concentración conocida de un compuesto.

15 El control de una propiedad de una muestra o sujeto puede incluir observar la propiedad a través de un microscopio. El control de una propiedad de la composición puede incluir medir la propiedad usando un microscopio. El control de una propiedad de la composición puede incluir el control de la propiedad usando fotografía o películas. La fotografía o las películas pueden ser un medio de película o forma digital. El control de una propiedad puede incluir hacer una exploración, por ejemplo, una exploración por IRM o TC.

20 La promoción de la mielinización, remielinización o diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos puede prevenir o puede tratar una afección patológica o síntoma en un mamífero. La afección patológica puede ser la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, el asma, neuropatías inflamatorias, la artritis, el rechazo de trasplantes, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el lupus eritematoso, la psoriasis, una lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos y metástasis tumorales, una enfermedad asociada a la angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades virales agudas, una enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes insulino dependiente o la diabetes no insulino dependiente.

25 El compuesto se puede administrar como una composición farmacéutica. Una composición farmacéutica puede incluir un compuesto de fórmula (I) o (II). Más en particular, un compuesto de fórmula (I) o (II) se puede formular como composiciones farmacéuticas usando vehículos, cargas, agentes solubilizantes y estabilizantes convencionales farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal, análogo, derivado o modificación del mismo, como se describen en el presente documento, pueden usarse para administrar el compuesto apropiado a un sujeto.

30 Un compuesto de fórmula (I) o (II) puede ser útil para tratar una enfermedad o trastorno, por ejemplo, en un método que incluye la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) o (II) o una composición farmacéutica que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En casos en los que un compuesto de fórmula (I) o (II) puede ser suficientemente básico o ácido para formar sales ácidas o básicas estables atóxicas, pueden ser apropiadas la preparación y la administración de los compuestos como sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales de adición de ácido formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato o α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas, que incluyen sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

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

55 Las sales de adición de bases 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, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas o di- y tri-aminas mixtas, donde al menos dos de los sustituyentes en la amina pueden ser diferentes y pueden ser alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico y similares. También pueden estar incluidas las aminas en las que 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, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina o N-etilpiperidina, y similares. Pueden ser útiles otros derivados de ácido carboxílico, por ejemplo, amidas de ácido carboxílico, que incluyen carboxamidas, carboxamidas de alquilo inferior o dialquilcarboxamidas y similares.

Un compuesto de fórmula (I) o (II) formulado como una composición farmacéutica y administrado a un hospedador mamífero, tal como un paciente humano en una diversidad de formas adaptadas a la vía de administración seleccionada, por ejemplo, por vía oral o parenteral, como gotas oftálmicas, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por tanto, el compuesto de fórmula (I) o (II) se puede administrar por vía sistémica, por ejemplo, oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un excipiente comestible asimilable. Pueden estar incluidos en cápsulas de gelatina blanda o dura, se pueden comprimir en comprimidos o se pueden incorporar directamente con la comida en la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y se puede usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes u obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos aproximadamente el 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones de utilidad terapéutica puede ser de manera que se obtenga un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares pueden incluir lo que se indica a continuación: aglutinantes tales como goma 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 algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; o se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria o sabor cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros materiales diversos pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil o propilparabenos como conservantes, un tinte y aromatizantes tales como sabor cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente atóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo atóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezcla de los mismos y en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso habituales, estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas de ejemplo para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que se adapta a la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación en última instancia deberá ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El excipiente líquido o vehículo 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 atóxicos y sus mezclas. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de las dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede realizar por medio de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico o timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede realizar mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

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

Para la administración tópica, un compuesto de fórmula (I) o (II) se puede aplicar en forma pura, por ejemplo, cuando son líquidos. Sin embargo, puede desearse en general administrarlos a la piel en forma de composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

5 Los portadores sólidos de ejemplo 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 mezclas de agua-alcohol/glicol, en los que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse en niveles eficaces, opcionalmente con ayuda de tensioactivos atóxicos. Los adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales se pueden añadir para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse desde almohadillas absorbentes, usarse para impregnar apósitos y otros apósitos o se pueden rociar sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

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

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para administrar los compuestos de fórmula (I) o (II) a la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Jacquet et al. (patente de los EE. UU. N.º 4.608.392), Geria (patente de los EE. UU. N.º 4.992.478), Smith et al. (patente de los EE. UU. N.º 4.559.157) y Wortzman (patente de los EE. UU. N.º 4.820.508).

20 Las dosis útiles de los compuestos de fórmula (I) o (II) pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y su actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente de los EE. UU. N.º 4.938.949.

En general, la concentración del o de los compuestos de fórmula (I) o (II) en una composición líquida tal como una loción, puede ser de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5-10 % 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, preferentemente de aproximadamente el 0,5-2,5 % en peso en base al peso total de la composición.

30 La cantidad del compuesto o una sal o derivado activo del mismo, requerida para su uso en el tratamiento puede variar no sólo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y la condición del paciente y puede ser en última instancia a discreción del médico o clínico. En general, sin embargo, una dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día.

El compuesto se puede administrar convenientemente en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contenga de 0,01 a 10 mg o de 0,05 a 1 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. En algunos ejemplos, una dosis de 5 mg/kg o menos puede ser adecuada.

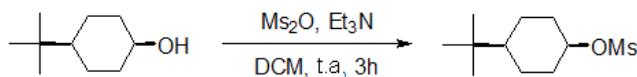
45 El principio activo se puede administrar para lograr una concentración máxima en plasma del compuesto activo. La concentración máxima en plasma deseada puede ser de aproximadamente 0,5 µM a aproximadamente 75 µM, Preferentemente de aproximadamente 1 µM a 50 µM o de aproximadamente 2 µM a aproximadamente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

50 La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas en intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis en sí también se puede dividir, por ejemplo, en un número de administraciones espaciadas individuales; tales como inhalaciones múltiples desde un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

55 El método desvelado puede incluir un kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) y material instructivo que puede describir la administración del compuesto o una composición que comprende el compuesto a una célula o un sujeto. Debe interpretarse que esto incluye otros ejemplos de kits que son conocidos por los expertos en la técnica, tales como un kit que comprende un disolvente (preferentemente 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.

60 De acuerdo con los métodos desvelados, como se han descrito anteriormente o como se analizan en los Ejemplos a continuación, se pueden emplear técnicas convencionales químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, biomoleculares, microbiológicas e *in vivo* que son conocidas por los expertos en la materia. Dichas técnicas se explican con todo detalle en la literatura.

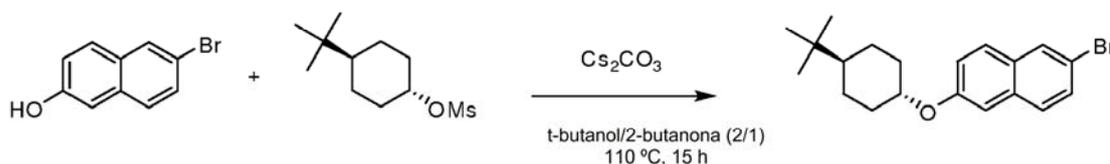
Ejemplos

Ejemplo de referencia 1: metanosulfonato de *cis*-4-*tert*-butilciclohexilo

5

Se disolvió *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol (6,0 g, 38,5 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (10 ml). Después se añadió anhídrido metanosulfónico (8,03 g, 46,2 mmol, 1,1 eq.) a la mezcla lentamente a 0 °C. Después se añadió trietilamina (6,4 ml, 46,2 mmol, 1,5 eq.) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se concentró para proporcionar el producto en forma de un polvo de color blanco (8,0 g, rendimiento: 90 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,99-4,98 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,65-1,28 (m, 7H), 0,84 (s, 9H).

10

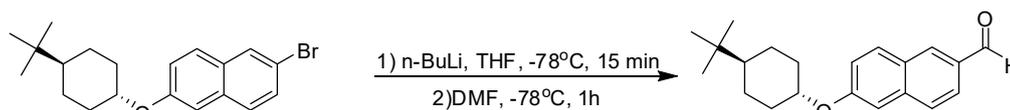
Ejemplo de referencia 2: 2-Bromo-6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftaleno

15

Se disolvió 6-bromonaftalen-2-ol (CAS n.º 15231-91-1) (3,0 g, 14,8 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de *t*-butanol/2-butanona (4 ml/2 ml). Después se añadió carbonato de cesio (12 g, 37,2 mmol, 2,5 eq.) a la mezcla y la mezcla se agitó a 110 °C durante 10 min. Después se añadió metanosulfonato de *trans*-4-*tert*-butilciclohexilo (3,48 g, 16,2 mmol, 1,1 eq.) a la mezcla. La suspensión se agitó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-bromo-6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftaleno en forma de un sólido de color amarillo claro (1,7 g, rendimiento: 32 %). IEN-EM: 361,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,45-1,09 (m, 5H), 0,89 (s, 9H).

20

25

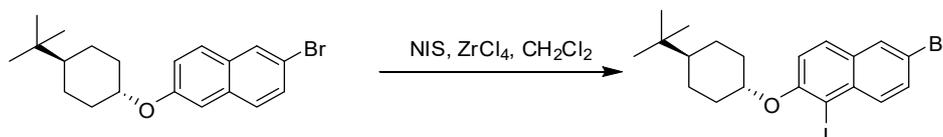
Ejemplo de referencia 3: 6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído

30

Se disolvió 2-bromo-6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftaleno (2,249 g, 6,25 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se enfrió a -78 °C y una solución de *n*-BuLi en THF (2,5 M, 7,5 ml, 18,8 mmol, 3,0 eq.) se añadió a la mezcla gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. Después se añadió DMF (2,4 ml, 31,2 mmol, 5,0 eq.) a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 1 h. Una vez completa la reacción, se añadió HCl 1 M para ajustar el pH a 6. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) como eluyente para proporcionar 6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído en forma de un sólido objetivo (1,16 g, 60 %). EDI-EM: 311,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,11 (m, 5H), 0,82 (s, 9H).

35

40

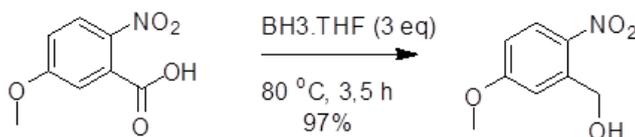
Ejemplo de referencia 4: 6-Bromo-2-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-1-yodonaftaleno

45

Una solución de 2-bromo-6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftaleno (160,0 g, 444,4 mmol) en cloruro de metileno (2,5 l) se purgó en una atmósfera de argón. Se añadieron *N*-yodosuccinimida (202,1 g, 888,8 mmol) y tetracloruro de circonio (20,4 g, 88,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La reacción se controló mediante RMN ¹H y mostró conversión completa en el producto después de 30 minutos. La mezcla se

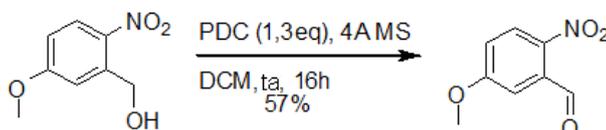
concentró después a presión reducida para proporcionar ~250 g de producto en bruto en forma de un sólido de color marrón. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos para proporcionar 200 g del producto deseado en forma de un sólido de color marrón (rendimiento: 92,6 %). EDI-EM: 487,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo de referencia 7: (5-Metoxi-2-nitrofenil)metanol



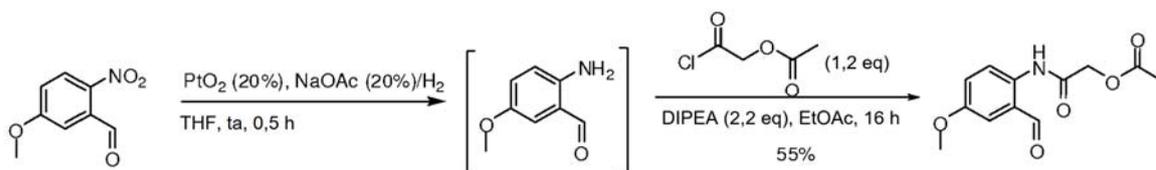
10 A la solución de ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (20 g, 1,0 mol) en THF (100 ml) se le añadió BH₃ (1,0 M en THF, 30,4 ml, 3,0 eq) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (100 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron para obtener (5-metoxi-2-nitrofenil)metanol (18 g, rendimiento: 97 %), en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 8,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,60~5,58 (m, 1H), 4,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H); IEN-EM: m/z 184,1 ([M+1]⁺).

15 Ejemplo de referencia 8: 5-Metoxi-2-nitrobenzaldehído



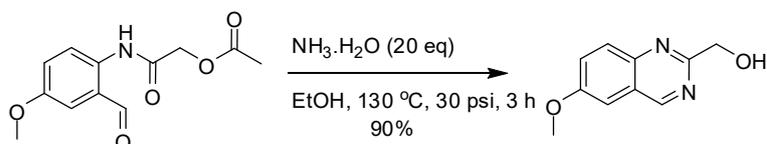
20 A la solución de (5-metoxi-2-nitrofenil)metanol (18 g, 0,098 mol) en DCM anhidra (0,2 l) se le añadió PDC (11,5 g, 0,147 mol, 1,5 eq) y 4A MS (120 g) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se evaporó a sequedad al vacío para obtener 5-metoxi-2-nitrobenzaldehído (10 g, rendimiento: 57 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 10,24 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); IEN-EM: m/z 182,0 ([M+1]⁺).

25 Ejemplo de referencia 9: acetato de 2-(2-Formil-4-metoxifenilamino)-2-oxoetilo



30 A la solución de 5-metoxi-2-nitrobenzaldehído (6 g, 0,33 mol) en EtOAc (100 ml) se le añadió PtO₂ al 20 %/C (1,2 g, 20 %) y NaOAc (1,2 g, 20 %). La reacción se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, la solución se enfrió a -78 °C y a esta se le añadió DIPEA (6,4 g, 0,5 mol, 1,5 eq) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (4,5 g, 0,33 mol, 1,0 eq). La mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó la mayor parte del disolvente al vacío. Después el sólido separado se recogió por filtración para proporcionar acetato de 2-(2-formil-4-metoxifenilamino)-2-oxoetilo (5,6 g, rendimiento: 71 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹HRMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 10,95 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); IEN-EM: m/z 252,1 ([M+1]⁺).

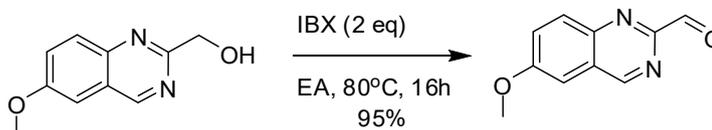
40 Ejemplo de referencia 10: (6-Metoxiquinazolin-2-il)metanol



45 La solución de acetato de 2-(2-formil-4-metoxifenilamino)-2-oxoetilo (5 g, 0,02 mol) y amoníaco (6,8 g, 0,4 mol, 20 eq) en EtOH (30 ml) se hizo reaccionar a alta presión (30 psi) a 135 °C durante 5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. La solución acuosa residual se extrajo con DCM (100 ml, 3

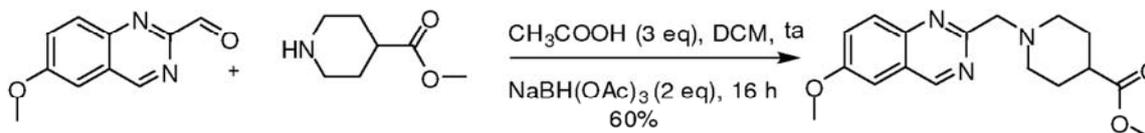
veces). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (eluyendo con $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1$) para proporcionar (6-metoxiquinazolin-2-il)metanol (4,1 g, rendimiento: 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,46 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,91 (m, 3H); IEN-EM: m/z 191,1 ($[\text{M}+1]^+$).

Ejemplo de referencia 11: 6-Metoxiquinazolin-2-carbaldehído.



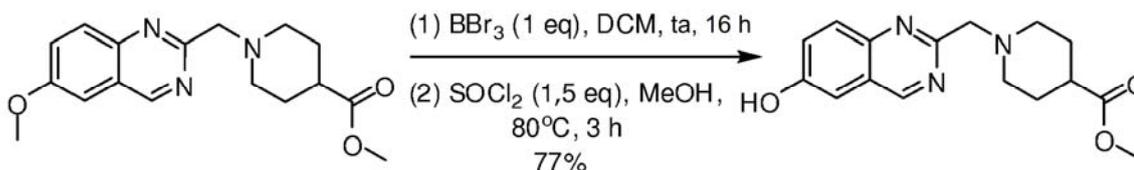
A la solución de (6-metoxiquinazolin-2-il)metanol (4 g, 0,21 mol) en EA (30 ml) se le añadió IBX (11,6 g, 4,2 mol, 2 eq). La reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Después de filtrar, la solución se evaporó al vacío para proporcionar 6-metoxiquinazolin-2-carbaldehído (3,8 g, rendimiento: 95 %) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM: m/z 189,2 ($[\text{M}+1]^+$).

Ejemplo de referencia 12: 1-((6-metoxiquinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo



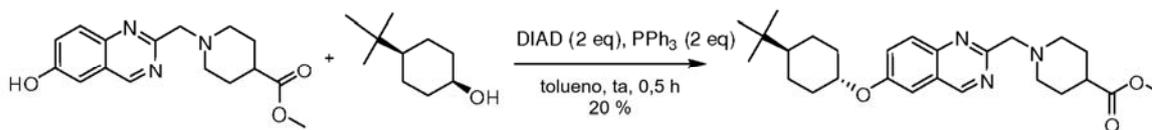
A una solución del compuesto de 6-metoxiquinazolin-2-carbaldehído (3,8 g, 0,019 mol) y éster de ácido metilisonipecóico (2,8 g, 0,021 mmol, 1,1 eq) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió ácido acético (3,4 g, 0,057 mol, 3 eq) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8 g, 0,038 mol, 2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se neutralizó por adición de 50 ml de solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , se extrajo con DCM (100 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo: $\text{PE}/\text{EA} = 3/1$) para obtener 1-((6-metoxiquinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (3,8 g, rendimiento: 60 %) en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,45 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,88~2,85 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,78~1,77 (m, 2H), 1,54 (m, 2H); IEN-EM: m/z 316,2 ($[\text{M}+1]^+$).

Ejemplo de referencia 13: 1-((6-hidroxiquinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo



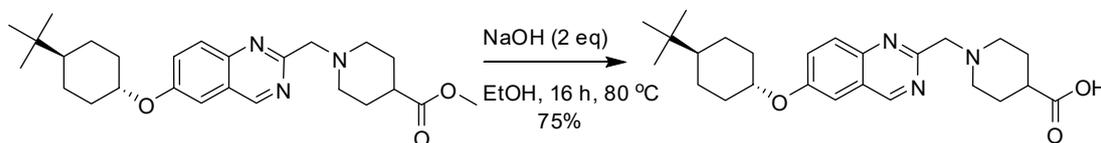
A una solución de 1-((6-metoxiquinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (3,0 g, 9,5 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió BBr_3 (9,5 mmol, 1,0 eq) a 0°C en N_2 . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la retirada del disolvente, se añadieron SOCl_2 (2,8 g, 0,238 mol, 1,5 eq) y MeOH (20 ml) a 0°C . La mezcla se calentó a reflujo a 80°C durante 3 h, se vertió en la solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (100 ml, 3 veces). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (eluyendo con $\text{DCM}/\text{MeOH} = 25/1$) para proporcionar 1-((6-hidroxiquinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (1,7 g, rendimiento: 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,36 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,86~2,84 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); IEN-EM: m/z 302,1 ($[\text{M}+1]^+$).

Ejemplo de referencia 14: 1-((6-((trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 1-((6-hidroxiquinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,6 mmol), *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol (0,38 g, 0,24 mmol, 1,5 eq), PPh₃ (0,87 g, 3,3 mmol, 2 eq) y THF seco (0,5 ml) en atmósfera de N₂. Después se añadió rápidamente DIAD (0,53 g, 0,33 mmol, 2 eq) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (DCM/MeOH =15/1) para proporcionar 1-((6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (300 mg, rendimiento: 20 %) en forma de un aceite de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,27 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,30~4,20 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,00~2,98 (m, 2H), 2,28~2,18 (m, 4H), 1,85-1,82 (m, 6H), 1,40~1,34 (m, 2H), 1,18~1,03 (m, 4H), 0,86 (s, 9H); IEN-EM: m/z 440,1 (M+1)⁺.

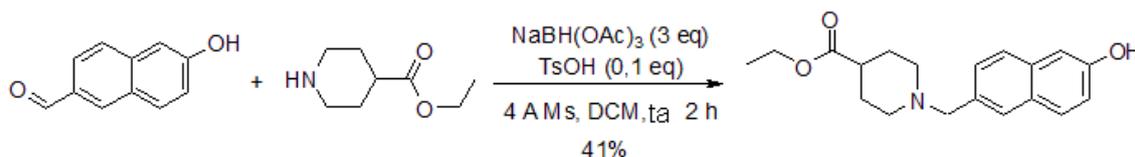
Ejemplo 15: ácido 1-((6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



Una mezcla de 1-((6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (150 mg, 0,34 mmol) y NaOH (27 mg, 0,68 mmol, 2,0 eq) en EtOH (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de HCl 1 N (5 ml) para ajustar el pH = 3~4. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (MeOH en TFA al 0,05 %/H₂O al 30-95 % v/v como fase móvil) para proporcionar ácido 1-((6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (105 mg, rendimiento: 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

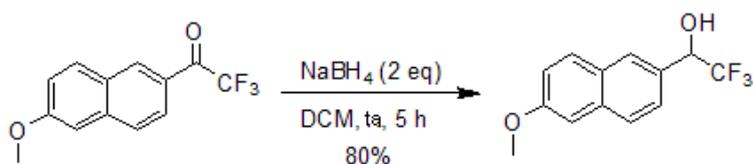
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,45 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,47~4,39 (m, 1H), 3,81~3,80 (m, 2H), 3,31~3,27 (m, 1H), 2,70~2,69 (m, 1H), 2,30~2,26 (m, 5H), 2,08~2,07 (m, 2H), 1,92~1,89 (m, 2H), 1,46~1,42 (m, 2H), 1,29~1,26 (m, 2H), 1,12~1,11 (m, 1H), 0,81 (s, 9H); IEN-EM: m/z 426 ([M+1]⁺).

Ejemplo de referencia 16: 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



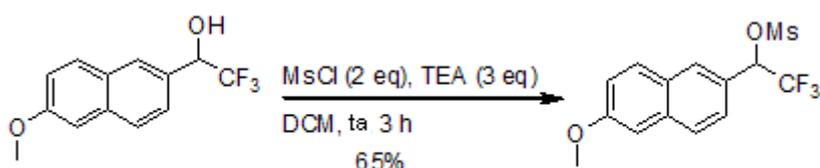
Una mezcla de tamices moleculares 4 Å, 6-hidroxi-2-naftaldehído (1,0 g, 5,81 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (0,91 g, 5,81 mmol), NaBH(OAc)₃ (3,76 g, 17,43 mmol) y TsOH (0,1 g, 0,581 mmol) se agitó a ta durante 2 h y después se neutralizó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (20 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml, 3 veces) y después se concentraron. Los precipitados de color blanco se filtraron y se disolvieron en agua (10 ml) y EtOAc (10 ml), se añadió NaHCO₃ para ajustar el pH = 8-9. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml, 2 veces), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se recrystalizaron con EtOAc para proporcionar 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (0,83 g, rendimiento: 41 %), IEN-EM: 314,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,65 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 4,02-4,03 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,72-2,75 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 1H), 1,77-1,79 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 17: 2,2,2-Trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanol



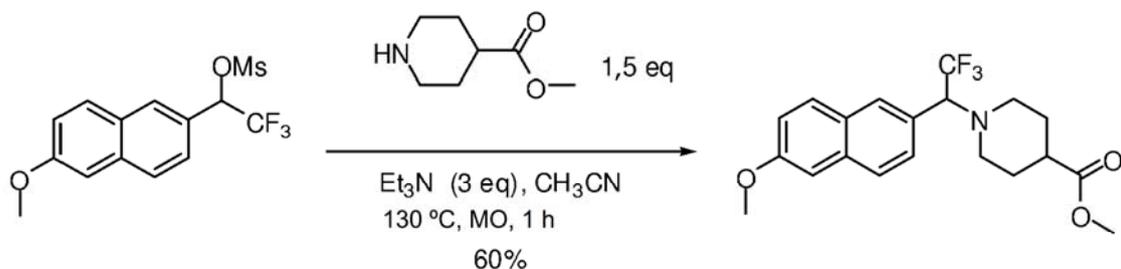
Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanona (1 g, 3,9 mmol) y NaBH₄ (312 mg, 7,8 mmol, 2 eq) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (5 ml), se lavó con salmuera (10 ml, 2 veces), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanol (800 mg, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM (M+1)⁺: 255,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,80 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 5,09 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

10 **Ejemplo de referencia 18: metanosulfonato de 2,2,2-Trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil**



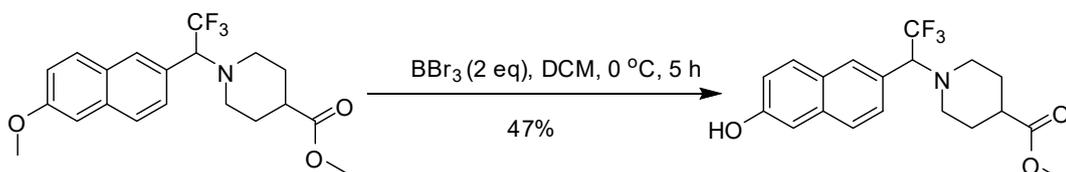
A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanol (500 mg, 2 mmol) y TEA (610 mg, 6 mmol, 3 eq) en DCM (10 ml) se le añadió MsCl (680 mg, 6 mmol, 2 eq) a 0 °C gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sat. (5 ml), se lavó con salmuera (5 ml, 3 veces), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar metanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil (420 mg, rendimiento: 65 %) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM (M+1)⁺: 335,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,90 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 19: 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de metilo



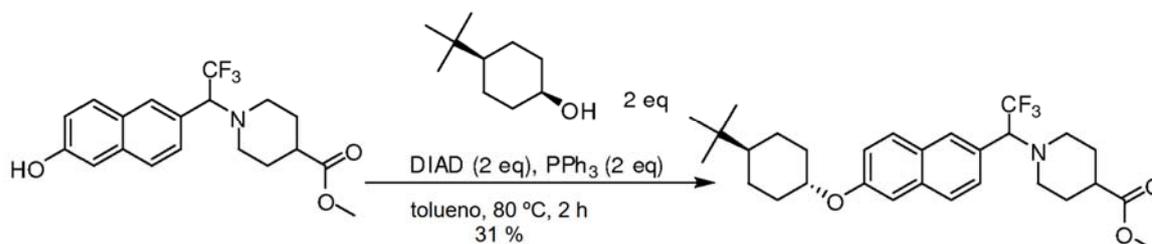
Una solución de metanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil (500 mg, 1,5 mmol), éster de ácido metilisonipecóico (330 mg, 2,3 mmol, 1,5 eq) y TEA (450 mg, 4,5 mmol, 3 eq) en CH₃CN (4 ml) se agitó a 130 °C en microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (5 ml, 3 veces), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de metilo (340 mg, rendimiento: 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. IEN-EM (M+1)⁺: 382,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76-7,73 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,20 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 20: 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-hidroxinaftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de metilo



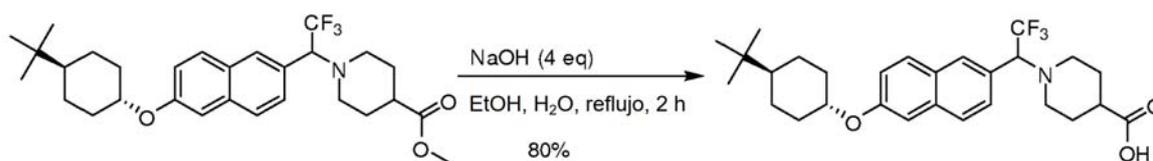
A una solución de 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,3 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BBr_3 (3 N en DCM, 0,9 ml, 2,6 mmol, 2 eq) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 h. Se añadió metanol (5 ml) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h y después se vertió en la solución acuosa de NaHCO_3 , se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml, 3 veces) y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-hidroxinaftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (230 mg, rendimiento: 47 %). IEN-EM ($\text{M}+1$)⁺: 368,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,69-7,67 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 4,13 (c, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 21: 1-(1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxilato de metilo



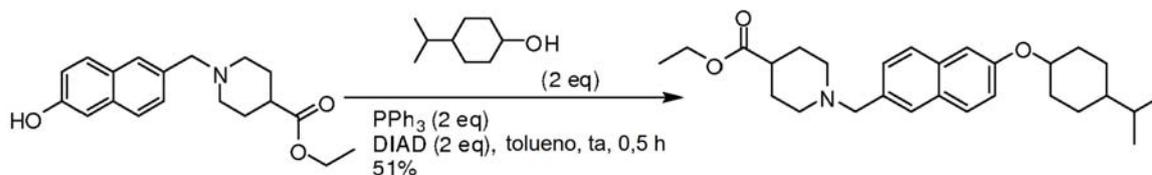
A una mezcla agitada de 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-hidroxinaftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de metilo (300 mg, 0,8 mmol), *cis*-4-(*t*-butil)ciclohexanol (245 mg, 1,6 mmol, 2 eq) y PPh_3 (420 mg, 1,6 mmol, 2 eq) en THF (3 ml) se le añadió DIAD (323 g, 1,6 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (5 ml, 3 veces). El disolvente orgánico se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-(1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxilato de metilo (130 mg, rendimiento: 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. IEN-EM ($\text{M}+1$)⁺: 506,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,86~7,80 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,68~4,66 (m, 1H), 4,39~4,36 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,32~3,30 (m, 2H), 2,65~2,64 (m, 1H), 2,44~2,43 (m, 1H), 2,30~2,27 (m, 3H), 1,93~1,90 (m, 3H), 1,80~1,79 (m, 2H), 1,44~1,41 (m, 2H), 1,29~1,27 (m, 3H), 1,14~1,13 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 22: ácido 1-(1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxílico



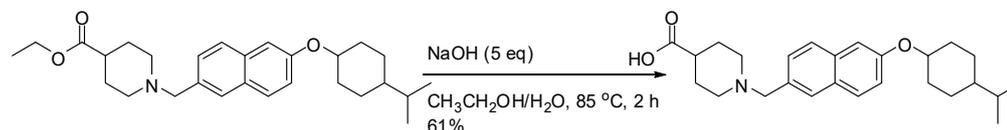
A una solución de 1-(1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,2 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (32 mg, 0,8 mmol, 4,0 eq) y H_2O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h. Después la reacción se enfrió a 0 °C y el pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 3 N. La mezcla se filtró y el sólido de color amarillo era el producto deseado ácido 1-(1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxílico (78 mg, rendimiento: 80 %). IEN-EM ($\text{M}+1$)⁺: 492,1. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,82~7,78 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,68~4,67 (m, 1H), 4,38~4,36 (m, 1H), 3,32~3,30 (m, 2H), 2,65~2,64 (m, 1H), 2,44~2,43 (m, 1H), 2,30~2,28 (m, 3H), 1,93~1,90 (m, 3H), 1,80~1,79 (m, 2H), 1,44~1,41 (m, 2H), 1,29~1,26 (m, 3H), 1,13~1,12 (m, 1H), 0,92 (s, 9 H). HPLC: 100,00 %.

Ejemplo de referencia 23: 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



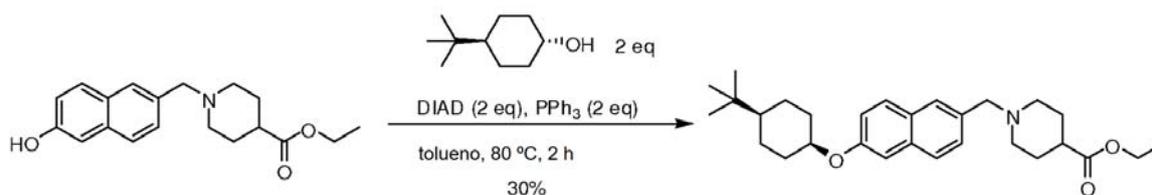
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 1-((6-hidroxi-naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (313 mg, 0,1 mmol, 2 eq), 4-isopropilciclohexanol (284 mg, 0,2 mmol, 2 eq), PPh₃ (562 mg, 0,2 mmol, 2 eq) y tolueno seco (0,5 ml) en N₂. Después se añadió rápidamente DIAD (404 mg, 0,2 mmol, 2 eq) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 4:1) para proporcionar 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (213 mg, rendimiento: 51 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. IEN-EM (M+1)⁺: 438,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64-7,57 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,05 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 6H), 1,24-1,15 (m, 6H), 1,11-1,06 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 24: ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



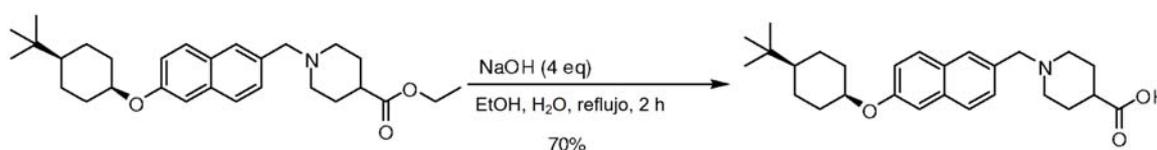
Se disolvió 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0,27mmol) en EtOH (5 ml). Se añadió NaOH (55 mg, 1,4 mmol, 5 eq) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en H₂O (3 ml). Se añadió HCl acuoso 1 M para ajustar el pH = 7. La mezcla se filtró para proporcionar ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (85 mg, rendimiento: 61 %). IEN-EM (M+1)⁺: 410,3, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,77-4,76 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,62-1,34 (m, 7H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo de referencia 25: 1-((6-(*cis*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



La síntesis fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. Peso: 120 mg, sólido de color amarillo, rendimiento: 30 %. IEN-EM (M+1)⁺: 452,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75~7,73 (m, 3H), 7,48 (a, 1H), 7,18~7,15 (m, 2H), 4,80~4,76 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,05 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (a, 2H), 2,90 (a, 2H), 2,62-2,60 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 4H), 1,80 (a, 2H), 1,63-1,45 (m, 5H), 1,30-1,17 (m, 5H), 0,92 (s, 9H).

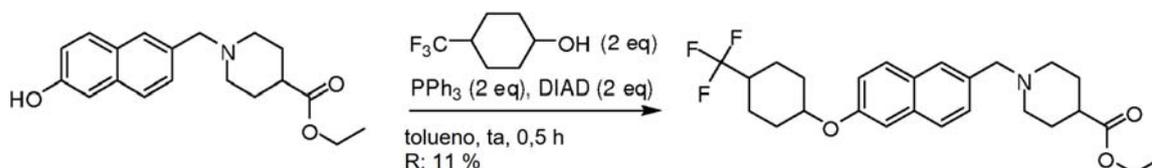
Ejemplo 26: ácido 1-((6-(*cis*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



La síntesis fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. Peso: 80 mg, sólido de color amarillo, rendimiento: 70 %. IEN-EM (M+1)⁺: 424,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,91 (s,

1H), 7,87~7,83 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,77 (a, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,59~3,56 (m, 2H), 3,08-3,07 (m, 2H), 2,62-2,61 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 5H), 1,29-1,16 (m, 2H), 0,92 (s, 9H). HPLC: 100,00 %.

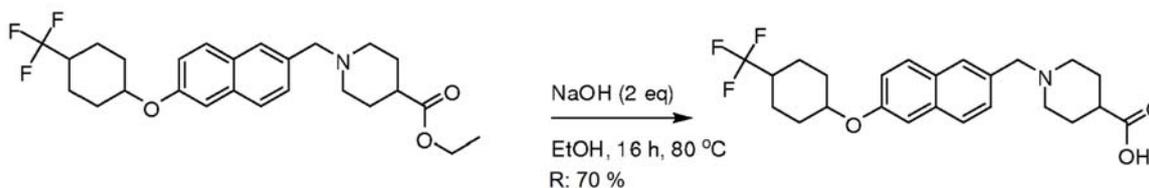
5 **Ejemplo de referencia 27: 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



10 La preparación de 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 80 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 11 %, IEN-EM (M+H)⁺: 464,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,06 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 6H), 1,78-1,70 (m, 8H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 28: ácido 1-((6-(4-(Trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

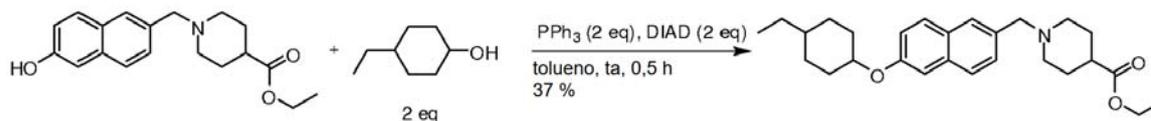


20 La preparación del ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 40 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 70 %. IEN-EM (M+H)⁺: 436,1, HPLC: 97,77 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,93 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 4,81-4,80 (m, 0,45H), 4,50-4,46 (m, 0,55H), 4,42 (s, 2H), 3,46-3,45 (m, 2H), 3,15-3,14 (m, 2H), 2,65-2,64 (m, 1H), 2,32-2,03 (m, 6H), 1,77-1,27 (m, 7H).

25

Ejemplo de referencia 29: 1-((6-(4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

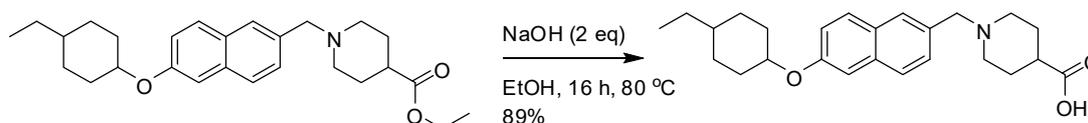


30

La preparación de 1-((6-(4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. Sólido de color amarillo pálido, 75 mg, rendimiento: 37 %, IEN-EM (M+H)⁺: 424,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64-7,56 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,12 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,24-1,98 (m, 2H), 1,89-1,69 (m, 6H), 1,56-1,48 (m, 7H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,12-1,10 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

35

Ejemplo 30: ácido 1-((6-(4-Etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



40

La preparación del ácido 1-((6-(4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. Aceite de color amarillo, 70 mg, rendimiento: 89 %.

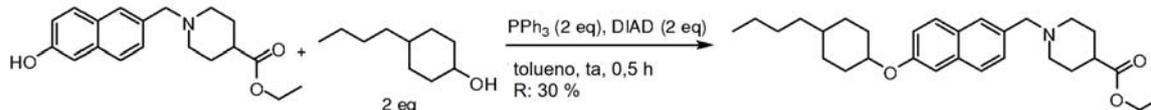
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,4$, 3,2 Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz 1H), 4,75-4,74 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H),

45

2,44-2,42 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 4H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 4H), 1,43-1,41 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), IEN-EM (M+H)⁺: 396,1, HPLC: 100,00 %.

Ejemplo de referencia 31: 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

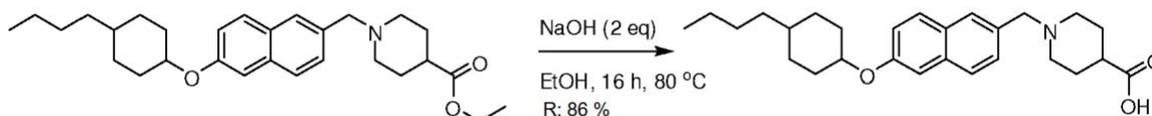
5



La preparación de 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 170 mg, aceite de color amarillo, rendimiento: 30 %. IEN-EM (M+H)⁺: 452,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (mezcla de isómeros cis y trans) δ: 7,70-7,62 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 0,45H), 4,42-4,34 (m, 0,55H), 4,14 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,23-1,98 (m, 5H), 1,82-1,80 (m, 5H), 1,78-1,52 (m, 8H), 1,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,12-1,10 (m, 4H).

10

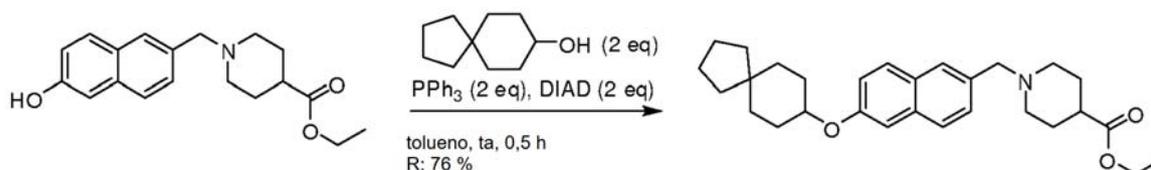
15 Ejemplo 32: ácido 1-((6-(4-Butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



La preparación del ácido 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 120 mg, aceite de color amarillo, rendimiento: 86 %. IEN-EM (M+H)⁺: 424,1, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (mezcla de isómeros cis y trans) δ: 7,89 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,81-4,80 (m, 0,45H), 4,42-4,34 (m, 0,55H), 4,33 (s, 2H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,02-3,01 (m, 2H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 4H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,34-1,16 (m, 8H), 0,92 (t, $J = 5,6$ Hz, 3H).

25

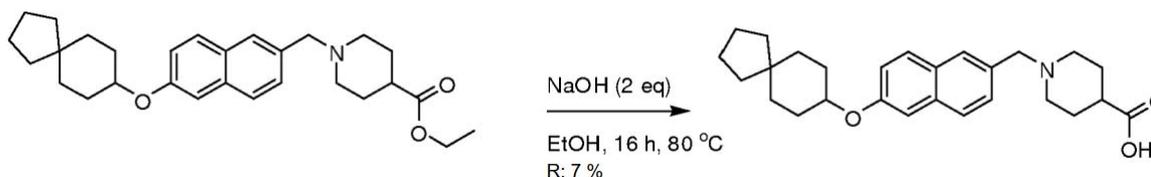
Ejemplo de referencia 33: 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



30 La preparación de 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 1,01 g, un aceite incoloro, rendimiento: 76 %, IEN-EM (M+H)⁺: 450,1.

Ejemplo 34: ácido 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

35

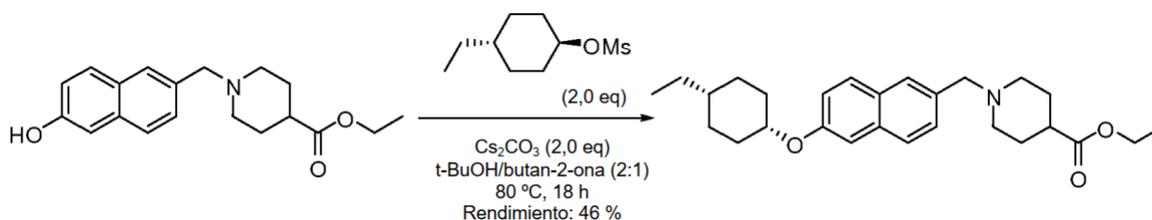


La preparación del ácido 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 62 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 7 %, IEN-EM (M+H)⁺: 422,0, HPLC: 95 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,37 - 2,08 (m, 18 H), 2,25 (d, $J = 15,94$ Hz, 2 H), 2,55 - 2,72 (m, 1 H), 3,09 (td, $J = 12,74, 1,76$ Hz, 2 H), 3,55 - 3,67 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 4,54 (dquin, $J = 8,09, 3,86, 3,86, 3,86, 3,86$ Hz, 1 H), 7,23 (dd, $J = 8,91, 2,38$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,50 (dd, $J = 8,47,$

40

1,76 Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 9,04$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 8,47$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 35: 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



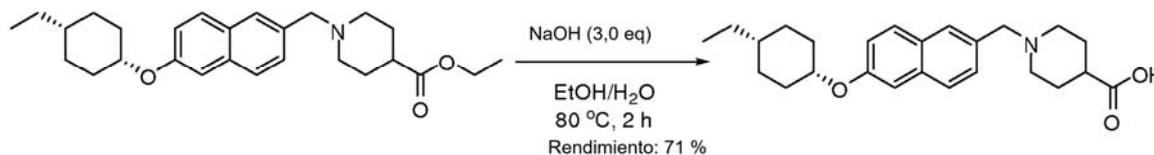
5

A una solución de 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (2,43 g, 8 mmol, 1,0 eq) en el cosolvente t-butanol/2-butanona (40 ml/20 ml) se le añadió carbonato de cesio (5,0 g, 16 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min y después se introdujo metanosulfonato de trans-4-etilciclohexilo (3,2 g, 16 mmol, 2,0 eq). La suspensión se agitó a 80 °C durante 15 h. Después la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE = 1:5) para proporcionar 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,6 g, rendimiento: 46 %). IEN-EM (M+H)⁺: 424,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,63-7,56 (m, 3H), 7,30 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,68-4,66 (m, 1 H), 4,01 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 6H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,22-1,12 (m, 3H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

10

15

Ejemplo 36: ácido 1-((6-(cis-4-Etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



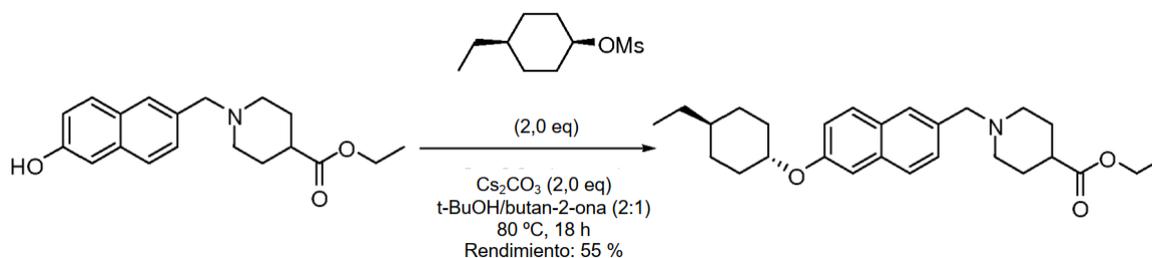
20

Una mezcla de 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,6 g, 0,004 mol, 1,0 eq) y NaOH (0,48 g, 0,012 mol, 3,0 eq) en etanol (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó con HCl 1 N a pH = 7. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se recristalizaron en acetato de etilo para proporcionar ácido 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (1,1 g, rendimiento: 71 %) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM (M+H)⁺: 396,3. HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,16-2,15 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,34-1,24 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

25

30

Ejemplo de referencia 37: 1-((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



35

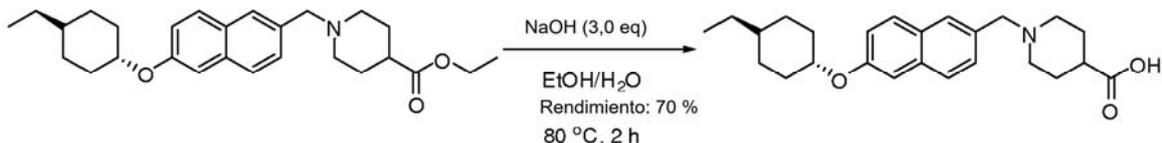
La síntesis de 1-((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue similar a la del 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo.

40

Se obtuvo 1-((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro con rendimiento: 55 %. IEN-EM (M+H)⁺: 424,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,71 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,42-4,20 (m, 1H), 4,11 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 4H), 1,88-

1,85 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 4H), 1,27-1,11 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 38: ácido 1-((6-(trans-4-Etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



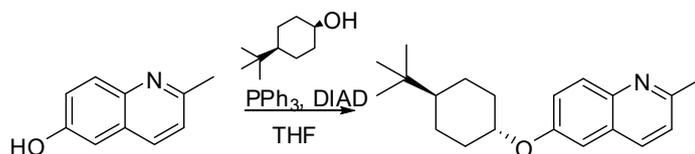
5

La síntesis de ácido 1-((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue similar a la del ácido 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico.

10 Se obtuvo ácido 1-((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco con rendimiento: 70 %. IEN-EM (M+H)⁺: 396,3. HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 7,68 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 3H), 2,03-2,02 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 4H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 3H), 1,17-1,10 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15

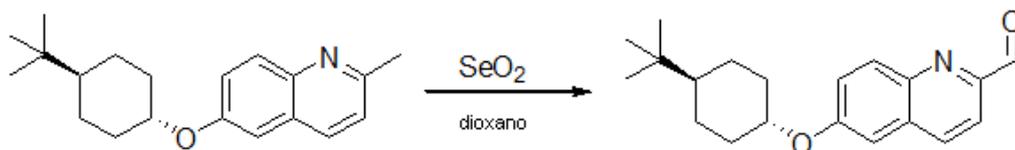
Ejemplo de referencia 39: 6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-metilquinolina



20 A una solución de 2-metil-quinolin-6-ol (4,13 g, 0,0259 mol), cis 4-*tert*-butil-ciclohexanol (4,86 g, 0,0311 mol) y trifetilfosfina (9,53 g, 0,0363 mol) en tetrahidrofurano (100 ml, 1 mol), enfríada en un baño de hielo, se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (7,61 ml, 0,0363 mol) en tetrahidrofurano (10 ml, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo en cloruro de metileno, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 56 %. IEN-EM (M+H)⁺: 298,3.

25

Ejemplo de referencia 40: 6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-carbaldehído

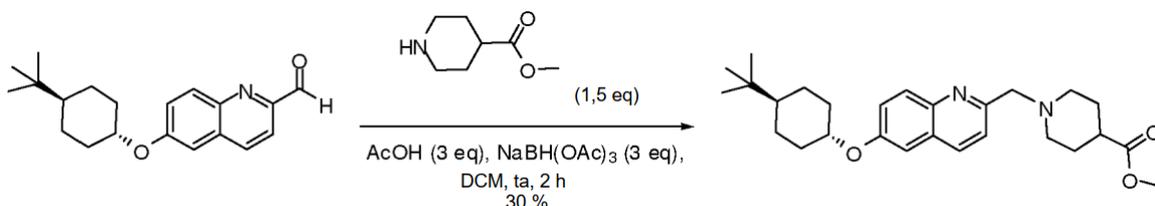


30

Se añadió peróxido de di-*tert*-butilo (1,93 ml, 10,5 mmol) a una suspensión de dióxido de selenio (2,68 g, 24,1 mmol) en 1,4-dioxano (24,00 ml, 307,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se añadió 6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-quinolina (3,12 g, 10,5 mmol) como una solución en 1,4-dioxano y la mezcla se calentó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó en cloroformo y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó con agua. Las capas se separaron y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 20 %. IEN-EM (M+H)⁺: 312,27.

35

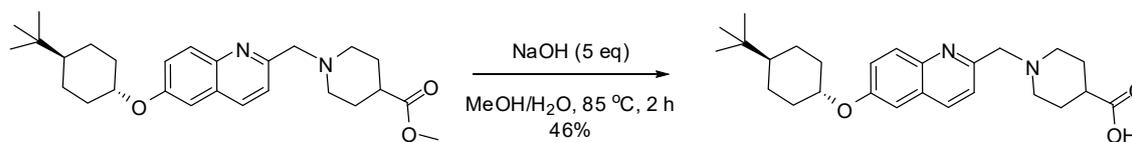
40 **Ejemplo de referencia 41: 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo**



Una solución de 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-carbaldehído (490 mg, 1,58 mmol), AcOH (283 mg, 4,7 mmol, 3,0 eq) y éster de ácido metilisonipecóico (389 mg, 2,36 mmol, 1,5 eq) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió NaBH(OAc)₃ (100 mg, 4,7 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (5 ml).

5 Después la mezcla se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 40:1) para proporcionar 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (480 mg, rendimiento: 30 %) en forma de un aceite de color amarillo. IEN-EM (M+1)⁺: 439,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,30~4,20 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,91~2,88 (m, 2H), 2,33~2,14 (m, 5H), 1,91~1,79 (m, 5H), 1,47~1,43 (m, 2H), 1,98~1,10 (m, 4H), 0,89 (s, 9H).

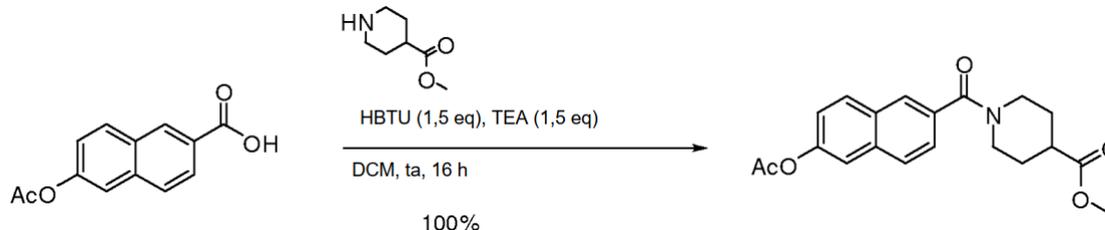
Ejemplo 42: ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



A una solución de 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (150 mg, 0,34 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (68 mg, 1,7 mmol, 5,0 eq) y H₂O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h. Después la reacción se enfrió a 0 °C, el pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 3 N. La mezcla se filtró y el sólido de color amarillo era el producto deseado ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (90 mg, rendimiento: 46 %). IEN-EM (M+1)⁺: 425,3, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,53 (a, 1H), 4,44~4,40 (m, 1H), 3,33 (a, 3H), 3,14 (a, 2H), 2,49 (a, 1H), 2,22~2,20 (m, 2H), 2,04~1,80 (m, 6H), 1,37~1,32 (m, 2H), 1,25~1,20 (m, 2H), 1,10~1,08 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

25

Ejemplo de referencia 45: 1-(6-acetoxi-2-naftoil)piperidin-4-carboxilato de metilo

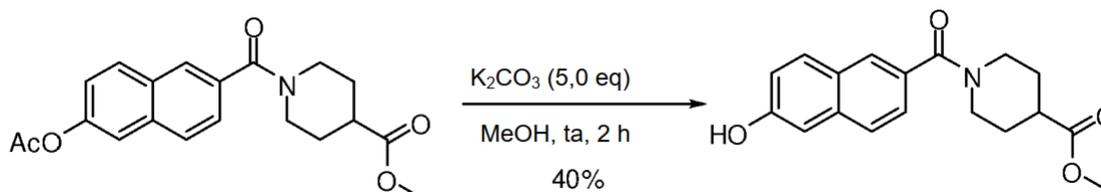


Una mezcla de ácido 6-acetoxi-2-naftoico (1 g, 4,34 mmol, 1,0 eq), piperidin-4-carboxilato de metilo (684 mg, 4,78 mmol, 1,1 eq), HBTU (2,47 g, 6,51 mmol, 1,5 eq) y TEA (658 mg, 6,51 mmol, 1,5 eq) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml, 2 veces) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 1-(6-acetoxi-2-naftoil)piperidin-4-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo (2 g, rendimiento: 100 %). IEN-EM: 356,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,05 (d, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,18-2,95 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H).

35

Ejemplo de referencia 46: 1-(6-hidroxi-2-naftoil)piperidin-4-carboxilato de metilo

40

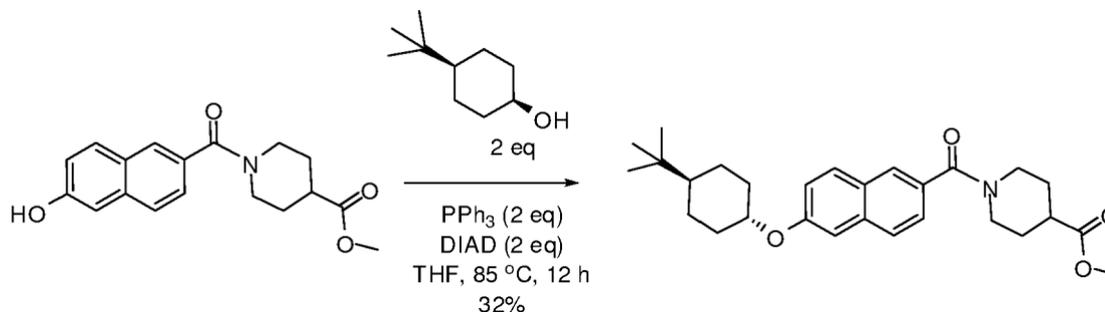


Una mezcla de 1-(6-acetoxi-2-naftoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (1 g, 2,814 mmol, 1,0 eq), K₂CO₃ (1,94 g, 14,07 mmol, 5,0 eq) en MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep (MeOH: TFA al 0,05 %/H₂O= 0-95 %) para proporcionar 1-(6-hidroxi-2-naftoil)piperidin-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco (350 mg, rendimiento: 40 %). IEN-EM: 314,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,94 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,38

45

(d, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 3H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 47: 1-(6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftoil)piperidin-4-carboxilato de metilo

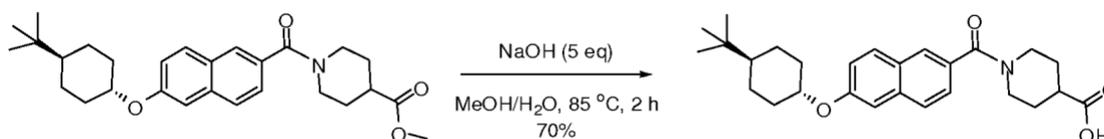


A una mezcla agitada de 1-(6-hidroxi-2-naftoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,59 mmol), *cis*-4-(*tert*-butil)ciclohexanol (487 mg, 3,18 mmol, 2 eq) y PPh_3 (833 mg, 3,18 mmol, 2 eq) en THF (5 ml) se le añadió DIAD (642 g, 3,18 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , después la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (5 ml, 3 veces). El disolvente orgánico se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (230 mg, rendimiento: 32 %) en forma de un sólido de color amarillo. IEN-EM ($M+1$)⁺: 453,2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,76-7,70 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 4H), 1,67-1,65 (m, 4H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,12-1,11 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

10

15

Ejemplo 48: ácido 1-(6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftoil)piperidin-4-carboxílico

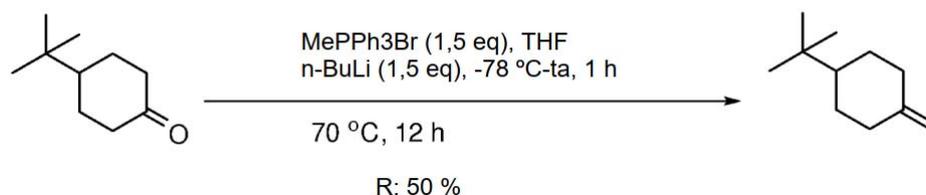


A una solución de 1-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (150 mg, 0,33 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (68 mg, 1,7 mmol, 5,0 eq) y H_2O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h. Después de la reacción se enfriará a 0 °C, el pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 3 N. La mezcla se filtró y el sólido de color amarillo era el producto deseado ácido 1-(6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftoil)piperidin-4-carboxílico (90 mg, rendimiento: 70 %). IEN-EM ($M+1$)⁺: 438,3. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,83~7,81 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,44~4,37 (m, 1H), 3,30 (a, 2H), 2,65~2,60 (m, 1H), 2,29~2,27 (m, 2H), 1,93~1,90 (m, 4H), 1,44~1,41 (m, 3H), 1,32~1,31 (m, 2H), 1,28~1,25 (m, 3H), 1,15~1,12 (m, 1H), 0,92 (s, 9H). HPLC: 98,45 %

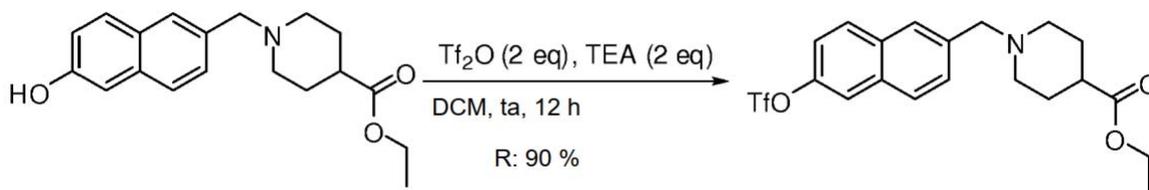
25

30

Ejemplo de referencia 49: 1-*tert*-butil-4-metileneciclohexano



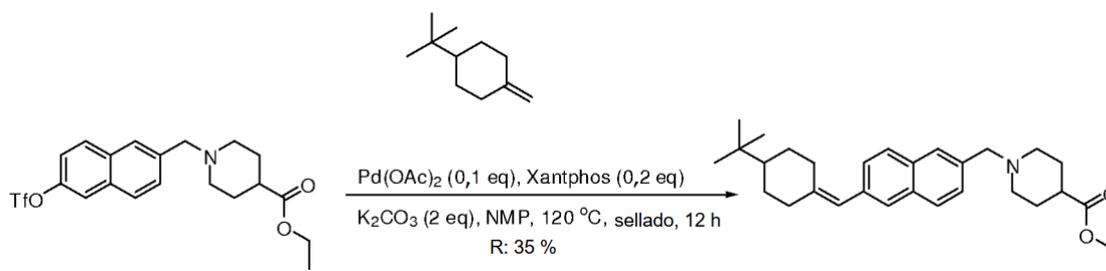
A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5,36 g, 15 mmol, 1,5 eq) en THF seco (40 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M) (6 ml, 15 mmol, 1,5 eq) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de 4-*tert*-butilciclohexanona (1,54 g, 10 mmol) en THF (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en hexano. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 1-*tert*-butil-4-metileneciclohexano en forma de un aceite de color amarillo (0,80 g, rendimiento: 50 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,58 (s, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 50: 1-((6-(trifluorometilsulfonyloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

5

A una solución de 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1 g, 3,19 mmol) y TEA (0,64 g, 6,38 mmol, 2 eq) en DCM (20 ml) se le añadió Tf₂O (1,8 g, 6,38 mmol, 2 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se neutralizó con agua a 0 °C, se lavó con NaHCO₃ sat. (10 ml) y salmuera (5 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 1-((6-(trifluorometilsulfonyloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color marrón (350 mg, rendimiento: 90 %). IEN-EM: 446,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

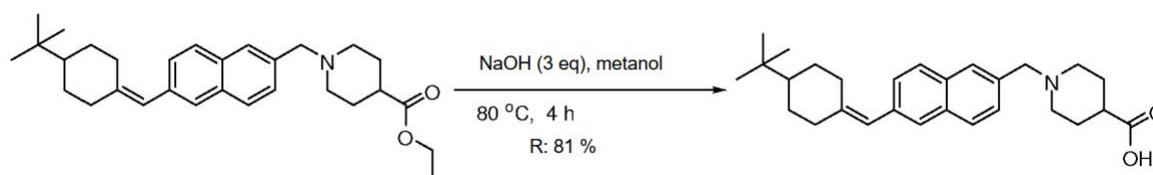
10

15 Ejemplo de referencia 51: 1-((6-((4-*terc*-butilciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

20 En un tubo sellado se añadieron 1-((6-(trifluorometilsulfonyloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,12 mmol), 1-*terc*-butil-4-metileneciclohexano (340 mg, 2,24 mmol, 2 eq), K₂CO₃ (309 mg, 2,24 mmol, 2 eq), Xantphos (130 mg, 0,22 mmol, 0,2 eq), Pd(OAc)₂ (25 mg, 0,11 mmol, 0,1 eq) y NMP (2 ml). La mezcla se lavó abundantemente con N₂ durante 5 min. Después la reacción se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (5 ml, 3 veces). El disolvente orgánico se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 1-((6-((4-*terc*-butilciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (180 mg, rendimiento: 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. IEN-EM (M+1)⁺: 448,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76-7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,13 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 8H), 1,60 (a, 2H), 1,26-1,23 (m, 5H), 0,87 (s, 9H).

25

30

Ejemplo 52: ácido 1-((6-((4-*terc*-butilciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

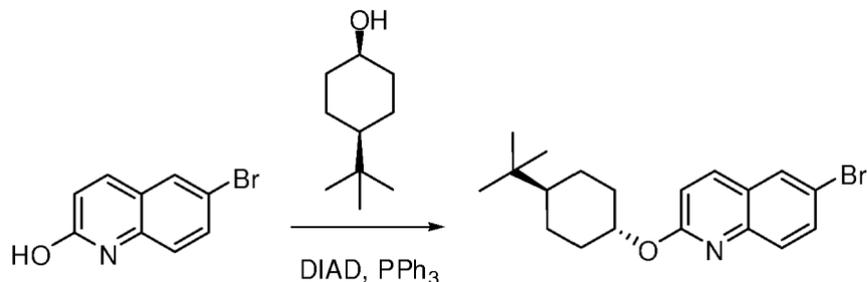
35

40 A una solución de 1-((6-((4-*terc*-butilciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (50 mg, 0,11 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió NaOH (22 mg, 0,55 mmol, 5,0 eq) y H₂O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. El pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 3 N. La mezcla se filtró y el sólido de color amarillo era el producto deseado ácido 1-((6-((4-*terc*-butilciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (35 mg, rendimiento: 81 %). IEN-EM (M+1)⁺: 420,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,86 (s, 1H), 7,83~7,80 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,60 (a, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35~7,32 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,33 (a, 2H), 2,97-2,94 (m, 3H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,20-2,03 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 5H), 1,22-1,12 (m, 3H),

40

0,80 (s, 9H). HPLC: 100 %.

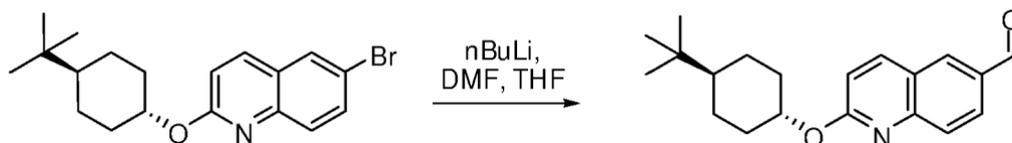
Ejemplo de referencia 53: 6-Bromo-2-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina



5

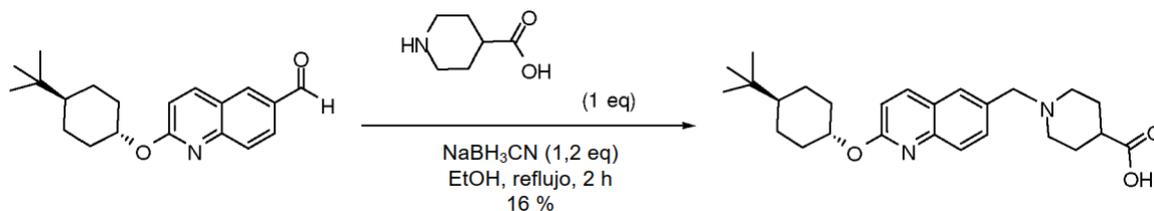
Sintetizado como 2-bromo-6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftaleno usando 6-Bromo-quinolin-2-ol como material de partida. IEN-EM(M+H⁺): 362,1/364,10).

10 **Ejemplo de referencia 54: 2-(*trans*-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-carbaldehído**



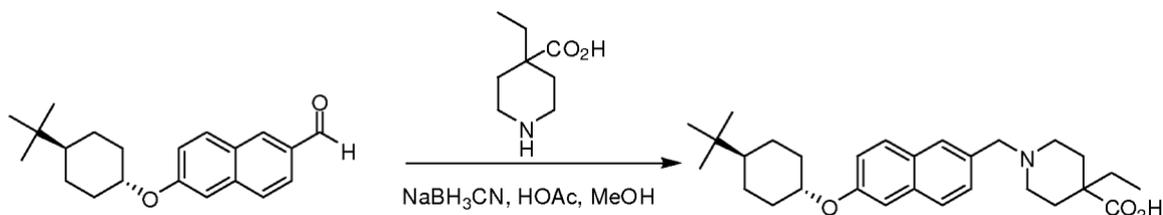
15 A la 6-bromo-2-(*trans*-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina (1,0933 g, 3,0176 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) se le añadió 1,6 M de *n*-Butil-litio en hexano (5,6 ml, 9,0 mmol) a -78 °C y la reacción se agitó durante 15 min. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,2 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió HCl 1 M y la reacción se dejó calentar a TA. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (0-50 %) como eluyente para
20 proporcionar el producto con un rendimiento de 603 mg (64 %). IEN-EM(M+H⁺): 312,20.

Ejemplo 55: ácido 1-((2-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metil)piperidin-4-carboxílico



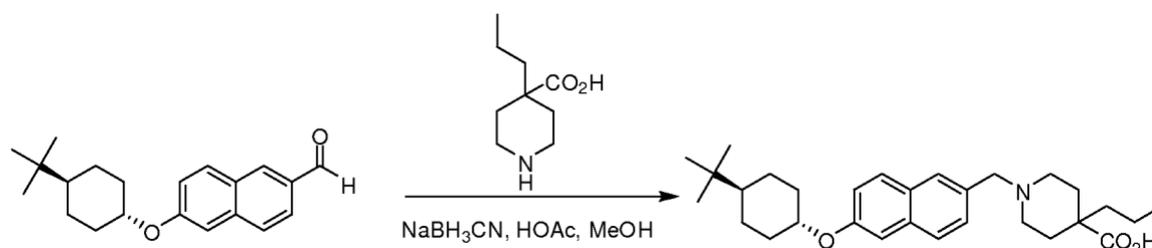
25 La solución de 2-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-carbaldehído (350 mg, 1,1 mmol) y ácido piperidin-4-carboxílico (145 mg, 1,12 mmol) en etanol (8 ml, 100 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución de color amarillo se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (84,8 mg, 1,35 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse a ta, se añadió ácido cítrico y se concentró. El sólido se suspendió en agua y el filtrado y el sólido recolectado se lavó minuciosamente con agua. La purificación mediante HPLC del sólido proporciona el producto. 77 mg, rendimiento: 16 %. IEN-EM (M+1)⁺: 425,00. RMN ¹H (400 MHz, *d*-MeOD) δ: 0,93 (s, 9 H), 1,02 - 1,57 (m, 10 H), 1,70 - 2,01 (m, 2 H), 2,30 (s a, 2 H), 3,03 - 3,16 (m, 2 H), 3,53 - 3,68 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 5,10 - 5,27 (m, 1 H), 6,97 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 8,63, 2,04 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H).
35

Ejemplo 56: ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico



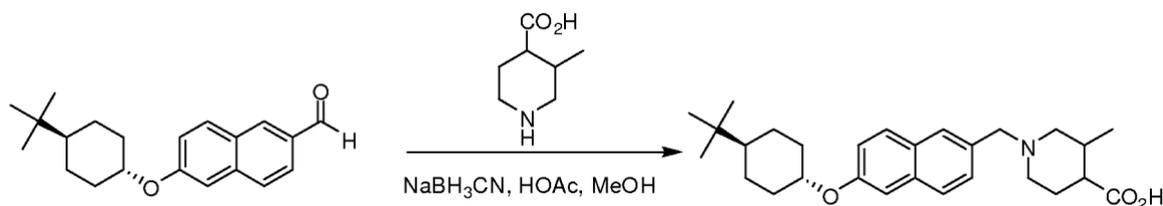
Se combinó ácido 4-etilpiperidin-4-carboxílico (0,184 g, 1,17 mmol) con 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (0,3 g, 0,9 mmol), ácido acético (0,19 ml, 3,4 mmol) en Metanol (1,9 ml, 48 mmol) y se agitaron durante 30 min. La reacción se enfrió después a 0 °C sobre un baño de hielo y se añadió cianoborohidruro de sodio (90,9 mg, 1,4 mmol). La reacción se dejó calentar después a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La reacción se concentró después a aproximadamente 4-5 ml, después se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa (CH₃CN al 5-95 %/agua (TFA al 0,1 %), C18, 150 mm). El producto después se liofilizó a sequedad para proporcionar 7 mg de ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (2 %). IEN-EM: 452 (M+1)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 7,75 - 8,00 (m, 3H), 7,47 - 7,61 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07 - 7,28 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,29 - 3,54 (m, 2H), 2,74 - 3,03 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,64 - 1,98 (m, 3H), 1,02 - 1,65 (m, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,76 - 0,83 (m, 3H)

Ejemplo 57: ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-propil-piperidin-4-carboxílico



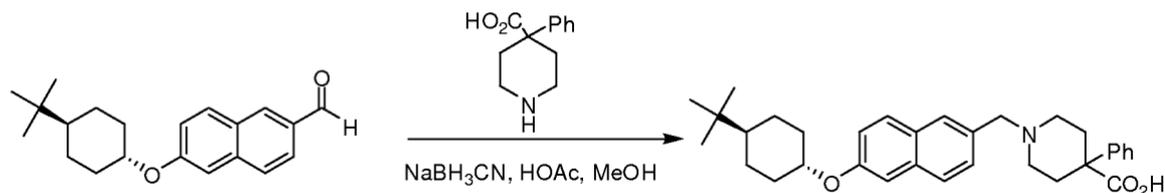
El compuesto se preparó de una forma similar a la del ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico usando ácido 4-Propil-piperidin-4-carboxílico (0,185 g, 1,08 mmol), 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (0,3 g, 0,9 mmol) y ácido acético (0,18 ml, 3,1 mmol) en Metanol (1,8 ml, 44 mmol) y cianoborohidruro de sodio (84,101 mg, 1,3383 mmol) para proporcionar 16 mg de ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-propil-piperidin-4-carboxílico (4 %). IEN-CLEM 466 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 400 MHz): δ (ppm) 7,54 - 7,88 (m, 3H), 7,31 - 7,43 (m, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 1H), 6,98 - 7,12 (m, 1H), 4,12 - 4,40 (m, 2H), 3,33 - 3,50 (m, 2H), 2,82 - 3,08 (m, 2H), 2,05 - 2,42 (m, 3H), 1,74 - 1,95 (m, 2H), 0,94 - 1,64 (m, 12H), 0,82 (s, 13H).

Ejemplo 58: ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico



El compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico usando ácido 3-Metil-piperidin-4-carboxílico (0,154 g, 1,08 mmol), 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (0,3 g, 0,9 mmol) y ácido acético (0,18 ml, 3,1 mmol) en Metanol (1,8 ml, 44 mmol) y cianoborohidruro de sodio (84,101 mg, 1,3383 mmol) para proporcionar 6 mg de ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico (2 %). IEN-CLEM 438 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 7,73 - 8,05 (m, 3H), 7,50 - 7,67 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 - 7,30 (m, 1H), 4,45 (s a, 3H), 2,99 - 3,49 (m, 3H), 2,59 - 2,74 (m, 1H), 1,70 - 2,28 (m, 7H), 1,03 - 1,48 (m, 6H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H)

Ejemplo 59: ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico



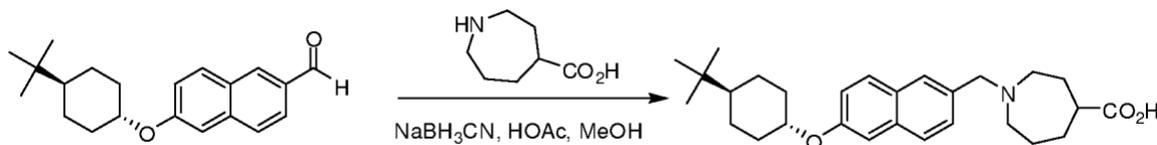
El compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico usando ácido 4-fenil-piperidin-4-carboxílico (0,198 g, 0,967 mmol), 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (0,250 g, 0,805 mmol), ácido acético (0,16 ml, 2,8 mmol), Metanol (1,6 ml, 4,0E1 mmol) y cianoborohidruro de sodio (75,314 mg, 1,1985 mmol) para proporcionar 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 %). IEN-CLEM (500 M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): Desplazamiento (ppm) 7,80 - 7,98 (m, 3H), 7,16 - 7,63 (m, 8 H), 4,51 (s a, 3H), 3,45 - 3,64 (m, 2H), 2,96 - 3,18 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,13 - 2,31 (m, 2H), 1,74 - 2,09 (m, 4H), 1,00 - 1,53 (m, 5H), 0,89 (s, 9H)

Ejemplo 60: ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-perhidro-azepin-4-carboxílico

Etapas 1: clorhidrato de ácido Perhidro-azepin-4-carboxílico

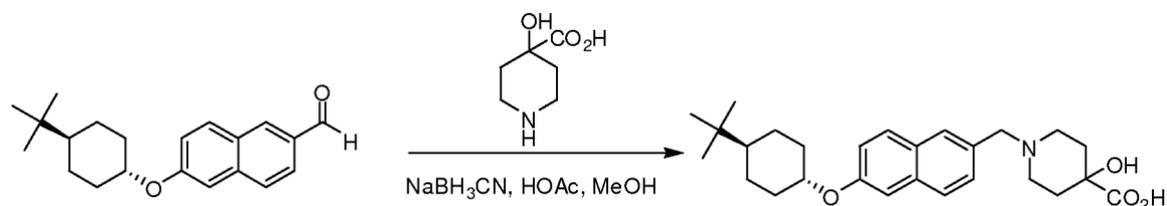
Se disolvió éster 1-*tert*-butílico del ácido Perhidro-azepin-1,4-dicarboxílico (1 g, 4 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-Dioxano (10 ml, 40 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción en bruto se concentró a sequedad y se usó sin purificación adicional.

Etapas 2: ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-perhidro-azepin-4-carboxílico



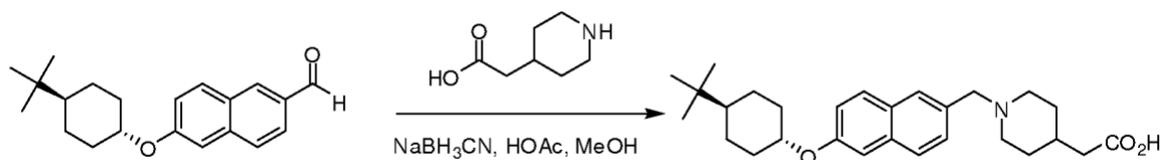
El compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico usando ácido Perhidro-azepin-4-carboxílico (0,138 g, 0,967 mmol) HCl, 250 mg de resina de carbonato soportada en sólido (1,34 mmol/g), Metanol (1,6 ml, 4,0E1 mmol), 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (0,250 g, 0,805 mmol) y ácido acético (0,16 ml, 2,8 mmol) para proporcionar 86 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24 %). IEN-CLEM 438 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,81 - 7,91 (m, 2H), 7,51 - 7,65 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,26 (m, 1H), 4,45 (s a, 3H), 3,00 - 3,57 (m, 4H), 2,63 - 2,75 (m, 1H), 1,58 - 2,33 (m, 10H), 1,00 - 1,51 (m, 6H), 0,89 (s, 9H)

Ejemplo 61: ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico



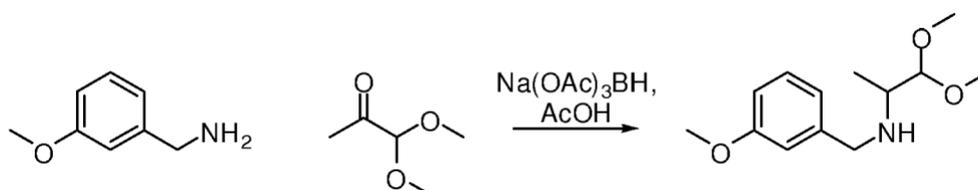
El compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico, ácido 4-Hidroxi-piperidin-4-carboxílico (0,0561 g, 0,387 mmol), 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (0,100 g, 0,322 mmol), ácido acético (0,064 ml, 1,1 mmol) y cianoborohidruro de sodio (30,126 mg, 0,47939 mmol) para proporcionar 51 mg de ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico (36 %). IEN-CLEM 440 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 9,37 - 9,69 (m, 1H), 7,75 - 8,07 (m, 4H), 7,50 - 7,64 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,13 - 7,27 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 3,05 - 3,47 (m, 4H), 1,97 - 2,29 (m, 4H), 1,83 (d, *J* = 13,3 Hz, 4H), 1,02 - 1,45 (m, 5H), 0,89 (s, 9H)

Ejemplo 62: ácido {1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-il}-acético



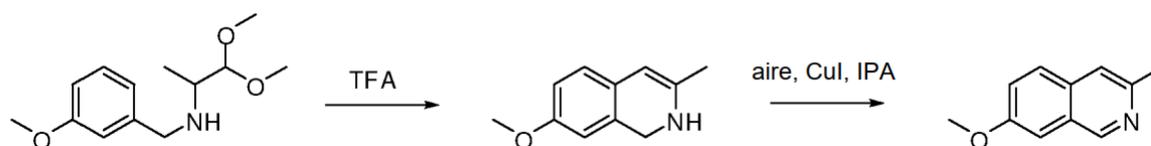
El compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico usando ácido Piperidin-4-il-acético (0,0554 g, 0,387 mmol), 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (0,100 g, 0,322 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,212 g, 0,9 mol) para proporcionar 85 mg de ácido {1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-il}-acético (60 %). IEN-CLEM (438 M+H). RMN 1H (DMSO-d6, 400 MHz): desplazamiento (ppm) 7,71 - 8,01 (m, 3H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,10 - 7,30 (m, 1H), 4,38 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,28 - 3,55 (m, 2H), 2,82 - 3,14 (m, 2H), 2,20 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,85 (s a, 5H), 1,38 (s a, 7H), 0,89 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 69: 1,1-Dimetoxi-N-(3-metoxibencil)propan-2-amina



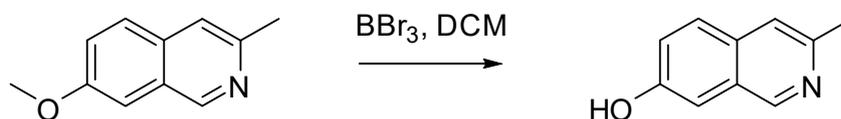
Se disolvieron (3-Metoxifenil)metanamina (100 g, 730 mmol, 1 eq) y 1,1-dimetoxipropan-2-ona (172,2 g, 1,46 mol, 2 eq) en ácido acético (1,8 l). Se añadió sulfato de sodio anhidro (207 g, 1,46 mol, 2 eq). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (463 g, 2,19 mmol, 3 eq) en porciones durante 40 minutos. La mezcla se agitó durante 2 horas más. La mayoría del ácido acético se retiró a presión reducida. El aceite de color negro resultante se disolvió en acetato de etilo (2 l) y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 l) lentamente seguido de carbonato de potasio sólido para ajustar el pH a 7. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color negro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (120 g, pureza del ~ 85 % por CL/EM, rendimiento del 68 %).

Ejemplo de referencia 70: 7-Metoxi-3-metilisoquinolina



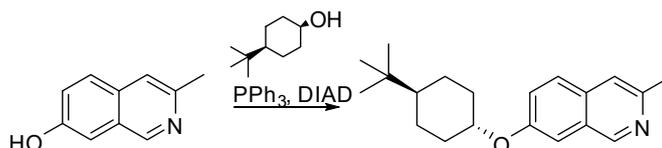
Se disolvió 1,1-dimetoxi-N-(3-metoxibencil)propan-2-amina (92,1 g, 385 mmol) en ácido trifluoroacético (500 ml). Esta solución se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 55 °C durante la noche. El ácido trifluoroacético se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón (~ 150 g). Este aceite se disolvió en alcohol isopropílico (800 ml) y se añadió CuI catalítico (8 g). Esta mezcla se agitó a 55 °C al aire durante 6 horas, después a temperatura ambiente durante 2 días. Esta mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La torta de celite se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. Se añadió cloruro de metileno (1,2 l) para disolver el aceite y la solución se lavó con una solución acuosa al 10 % de hidróxido de amonio (300 ml, 2 veces) y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice y se concentró a sequedad a presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (~ 10 g). Las fracciones mixtas se combinaron y se volvieron a purificar mediante columna de gel de sílice. Se aisló un total de 15 g (rendimiento del 15 %) de producto.

Ejemplo de referencia 71: 3-Metilisoquinolin-7-ol



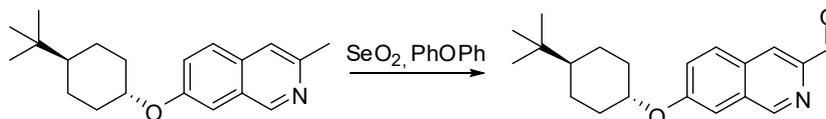
Se disolvió 7-metoxi-3-metilisoquinolina (15 g, 89 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (150 ml). Una solución 1,0 M de BBr_3 en cloruro de metileno (240 ml, 240 mmol, 2,7 eq) se añadió lentamente a esta solución a temperatura ambiente observando una ligera exotermia. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de enfriarse a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió metanol (150 ml) lentamente para neutralizar la reacción. La solución se agitó durante 15 minutos más. La solución se concentró a presión reducida y se trató con metanol (150 ml) y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado lentamente con agitación hasta conseguir un pH $\sim 7-8$. El sólido resultante se recolectó por filtración al vacío y se lavó con agua (300 ml) y cloruro de metileno (200 ml) para proporcionar un sólido de color castaño que se secó en un horno de vacío a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante la noche para proporcionar 3-metilisoquinolin-7-ol (13,1 g, rendimiento del 92 %).

Ejemplo de referencia 72: 7-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-3-metilisoquinolina



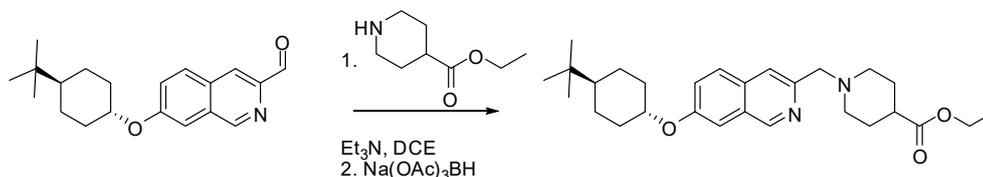
Trifenilfosfina (5,14 g, 19,6 mmol) se añadió a una solución de 3-Metilisoquinolin-7-ol (2,08 g, 13,1 mmol) y *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (3,06 g, 19,6 mmol) en Tolueno (60 ml, 600 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió diisopropilazodicarboxilato (3,86 ml, 19,6 mmol). La mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título en 2,01 g (52 %) rendimiento. IEN-EM (M+H⁺): 298,46.

Ejemplo de referencia 73: 7-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi) isoquinolin-3-carbaldehído



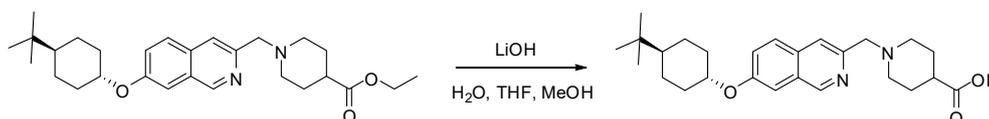
Se añadió dióxido de selenio (2,25 g, 20,3 mmol) a una solución de 7-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-3-metilisoquinolina (2,01 g, 6,76 mmol) en éter difenílico (50 ml, 300 mmol) y la mezcla se calentó a $200\text{ }^\circ\text{C}$ en un tubo sellado durante 4 horas. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice y el matraz se colocó en un baño de agua fría para solidificar el disolvente de éter difenílico. Esta mezcla sólida que contenía el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título en 1,04 g (49 %) rendimiento. IEN-EM(M+H⁺): 312,27

Ejemplo de referencia 74: éster etílico del ácido 1-[7-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico



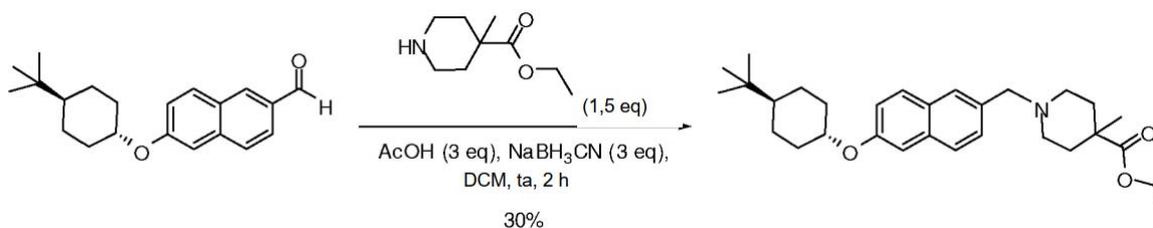
Se añadió trietilamina (65 μl , 0,47 mmol) a una solución de 7-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-carbaldehído (0,106 g, 0,340 mmol) y piperidin-4-carboxilato de etilo (79 mg, 0,50 mmol) en 1,2-Dicloroetano (5,00 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,101 g, 0,476 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. La reacción se diluyó en cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó. El residuo se extrajo en cloruro de metileno y se añadió gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. 101 mg (66 %) aislados. IEN-EM(M+H⁺): 453,10.

Ejemplo 75: ácido 1-[7-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico



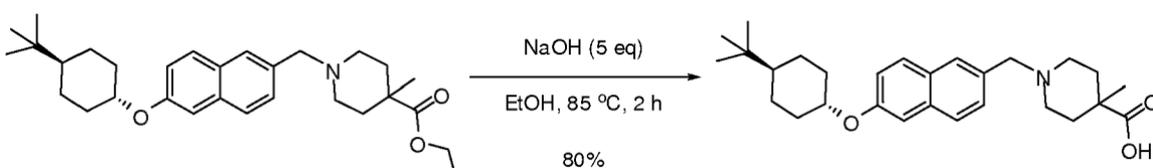
Se añadió hidróxido de litio 2 M en agua (1,00 ml, 2,00 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 1-[7-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico (0,101 g, 0,223 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 ml) y metanol (1,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, el disolvente se concentró al vacío. El residuo se extrajo en DMSO y se concentró. Se añadió HCl (250 μ l) para solubilizar. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el producto con un rendimiento de 13,2 mg (9 %) en forma de sal bis-TFA. IEN-EM (M+H)⁺: 425,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 2,26, 8,78 Hz, 1H), 4,33 - 4,49 (m, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,16 (d, *J* = 10,29 Hz, 2H), 1,95 (d, *J* = 11,80 Hz, 2H), 1,71 - 1,86 (m, 4H), 1,24 - 1,38 (m, 2H), 1,09 - 1,23 (m, 2H), 0,96 - 1,08 (m, 1H), 0,82 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 76: 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo



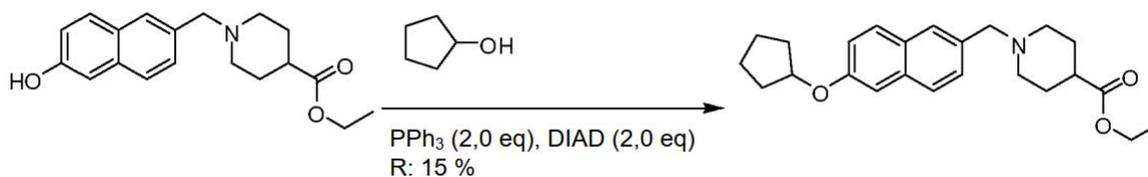
Una solución de 6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (500 mg, 1,6 mmol), AcOH (288 mg, 4,8 mmol, 3,0 eq) y 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (410 mg, 2,4 mmol, 1,5 eq) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió NaBH₃CN (300 mg, 4,8 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se neutralizó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (480 mg, rendimiento: 30 %) en forma de un aceite de color amarillo. IEN-EM (M+1)⁺: 466,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,75~7,73 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,18~7,15 (m, 2H), 4,28~4,26 (m, 1H), 4,19~4,12 (c, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,17~3,15 (m, 2H), 2,59 (a, 2H), 2,29~2,17 (m, 4H), 1,91~1,82 (m, 4H), 1,46~1,43 (m, 3H), 1,30~1,18 (m, 8H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 77: ácido 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico



A una solución de 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (150 mg, 0,3 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (60 mg, 1,5 mmol, 5,0 eq) y H₂O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h. El pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 3 N. La mezcla se filtró y el sólido de color amarillo era el producto deseado ácido 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (100 mg, rendimiento: 80 %). IEN-EM (M+1)⁺: 438,3, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,21 (s, 1H), 8,02 (a, 1H), 7,93~7,88 (m, 2H), 7,67 (a, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,51~4,45 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,32 (a, 1H), 2,92 (a, 1H), 2,29~2,14 (m, 4H), 1,92~1,76 (m, 4H), 1,47~1,12 (m, 9H), 0,93 (s, 9H).

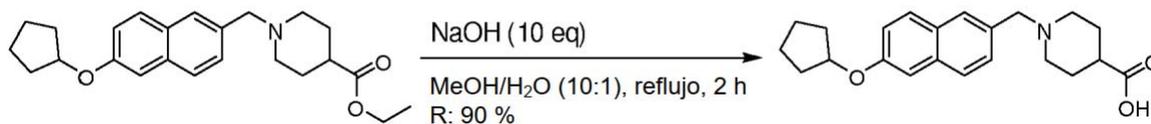
Ejemplo de referencia 78: 1-((6-(ciclopentiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



La preparación de 1-((6-(ciclopentiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 140 mg, aceite de color amarillo, rendimiento:

15 %. IEN-EM (M+H)⁺: 382,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,62-7,55 (m, 3H), 7,34 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,02-7,01 (m, 2H), 4,82-4,81 (m, 1H), 4,04 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,97-1,72 (m, 12H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 3H).

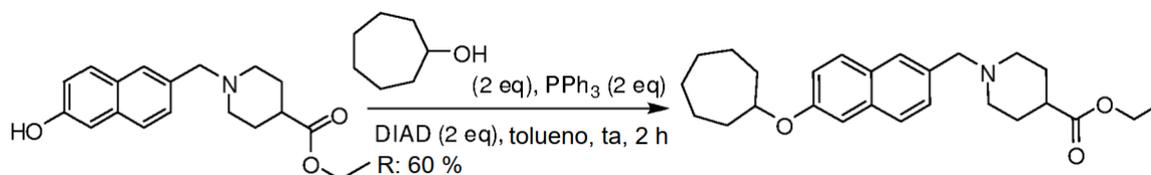
5 **Ejemplo 79: ácido 1-((6-(Ciclopentiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



10 La preparación del ácido 1-((6-(Ciclopentiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue similar a la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 100 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 90 %. IEN-EM (M+H)⁺: 354,2, HPLC: 97,41 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD), δ: 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,00-4,98 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 5H), 1,72-1,68 (m, 2H).

15

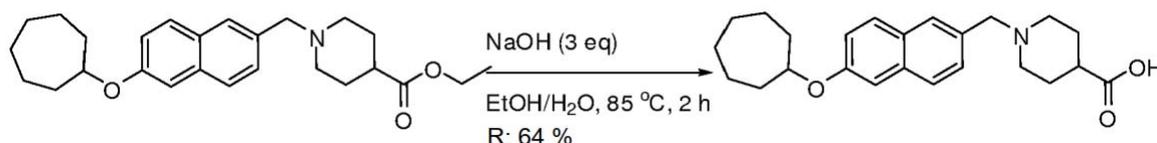
Ejemplo de referencia 80: 1-((6-(cicloheptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



20 La preparación de 1-((6-(cicloheptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 200 mg, aceite incoloro, rendimiento: 60 %. IEN-EM (M+H)⁺: 410,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7,78-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,04 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,31-2,56 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 4H), 1,79-1,71 (m, 6H), 1,59-1,45 (m, 11H).

25

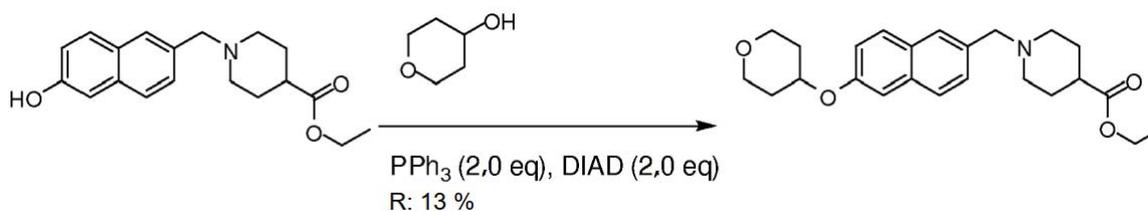
Ejemplo 81: ácido 1-((6-(cicloheptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



30 La preparación del ácido 1-((6-(cicloheptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 60 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 64 %. IEN-EM (M+H)⁺: 382,1. HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7,78-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,79-1,66 (m, 6H), 1,59-1,49 (m, 8H).

35

Ejemplo de referencia 82: 1-((6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

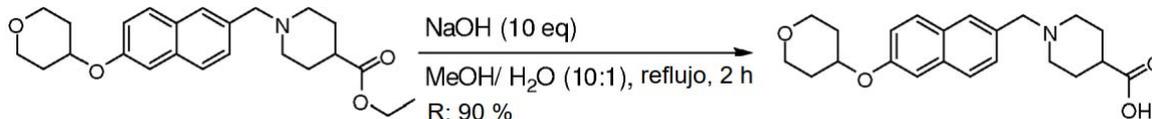


40 La preparación del 1-((6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 120 mg, aceite de color amarillo, rendimiento: 13 %. IEN-EM (M+H)⁺: 398,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H),

7,38 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,07-7,06 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,05 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 4H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 4H), 1,83-1,72 (m, 6H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 83: ácido 1-((6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

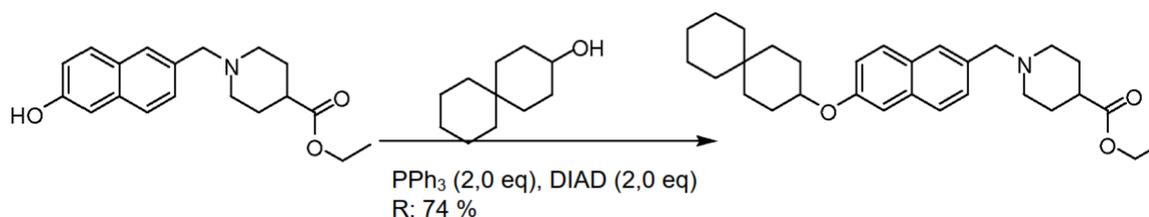
5



La preparación del ácido 1-((6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 90 mg, un sólido de color amarillo claro, rendimiento: 90 %. IEN-EM (M+H)⁺: 370,1, HPLC: 97,18 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,85 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 4H), 1,87-1,86 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H).

10

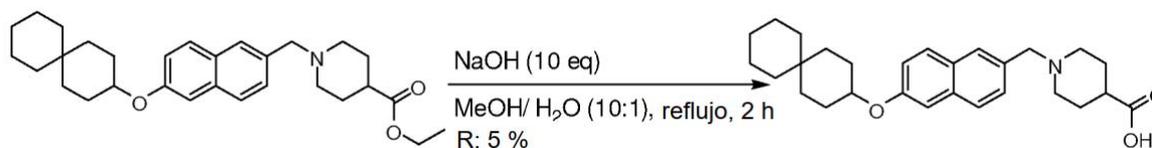
Ejemplo de referencia 84: 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



La preparación de 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 1,03 g, aceite de color amarillo, rendimiento: 74 %. IEN-EM (M+H)⁺: 464,10.

20

Ejemplo 85: ácido 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



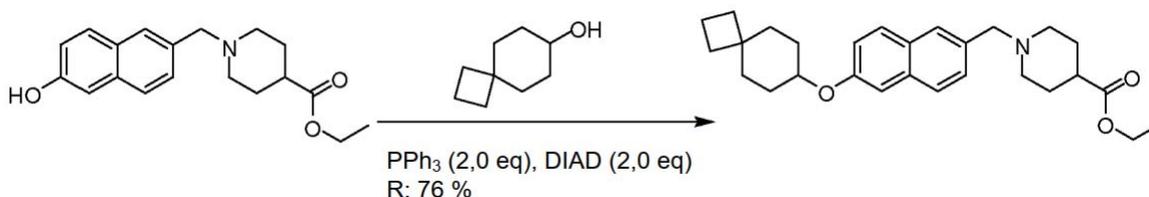
25

La preparación del ácido 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 14 mg, un sólido de color amarillo claro, rendimiento: 5 %. IEN-EM (M+H)⁺: 436,0, HPLC: 95 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,92 (s, 1 H), 7,88 (d, $J = 8,47$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 9,04$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J = 8,47, 1,76$ Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,22 (dd, $J = 8,97, 2,38$ Hz, 1 H), 4,53 (dquin, $J = 8,07, 4,18, 4,18, 4,18, 4,18$ Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,59 (d, $J = 12,74$ Hz, 2 H), 3,09 (td, $J = 13,13, 2,85$ Hz, 2 H), 2,57 - 2,70 (m, 1 H), 2,17 - 2,32 (m, 2 H), 1,21 - 2,01 (m, 20 H).

30

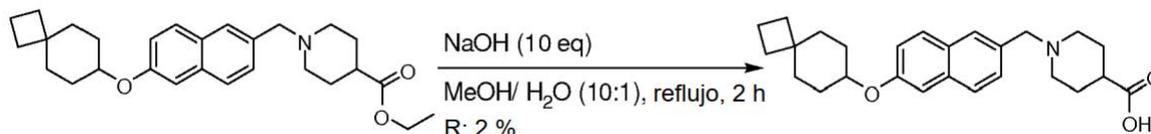
Ejemplo de referencia 86: 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

35



La preparación del 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 977 mg, aceite de color amarillo, rendimiento: 76 %. IEN-EM (M+H)⁺: 436,0.

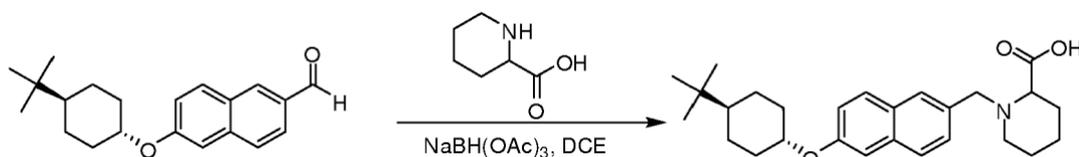
40

Ejemplo 87: ácido 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

5

La preparación del ácido 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 14 mg, un sólido de color amarillo claro, rendimiento: 2 %. IEN-EM (M+H)⁺: 408,0, HPLC: 95 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,43 - 2,06 (m, 16 H), 2,25 (d, J = 16,82 Hz, 2 H), 2,64 (tt, J = 12,44, 3,78 Hz, 1 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 3,59 (d, J = 13,68 Hz, 2 H), 4,44 (s, 2 H) 4,46 - 4,56 (m, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,88, 2,48 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,53, 1,76 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,66 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

10

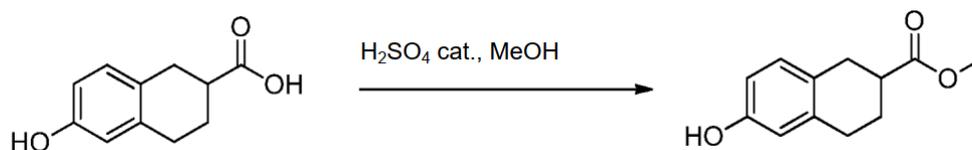
Ejemplo 88: ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-2-carboxílico

15

Se combinó ácido Piperidin-2-carboxílico (0,125 g, 0,967 mmol) en forma de sal de HCl con 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (0,250 g, 0,805 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml, 60 mmol) y ácido acético (0,500 ml, 8,79 mmol). La mezcla se calentó a reflujo mientras se agitaba durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (546 mg, 2,58 mmol) en pequeñas porciones. La reacción después se dejó en agitación durante la noche. La reacción después se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa (CH₃CN al 5-95 %/agua (TFA al 0,1 %), C18, 150 mm). El producto después se liofilizó a sequedad para proporcionar 3 mg de ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo (0,8 %). IEN-CLEM (424 M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 12,34 - 12,58 (m, 1H), 11,20 - 11,53 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 - 7,93 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,02 - 7,22 (m, 1H), 4,35 (s a, 3H), 3,23 - 3,43 (m, 2H), 2,86 - 3,09 (m, 2H), 1,74 - 2,30 (m, 8H), 1,00 - 1,52 (m, 5H), 0,87 (s, 9H)

20

25

Ejemplo de referencia 89: 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo

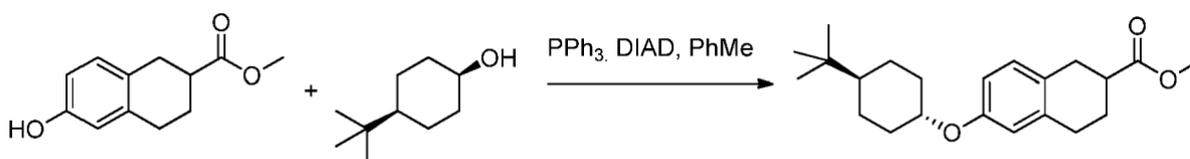
30

A una solución de ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (0,5 g, 3 mmol) en metanol (6 ml, 200 mmol) se le añadió ácido sulfúrico (0,05 g, 0,5 mmol) y se agitó durante el fin de semana. Después de concentrar, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ para proporcionar el producto puro en forma de un sólido de color blanco (0,55g, 100 %). CLEM: tR = 1,17 min, m/z = 207,00 [M⁺], 100 %.

35

Ejemplo de referencia 90: 6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo

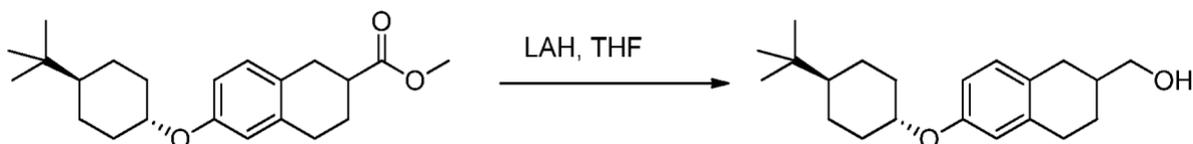
40



Una mezcla de éster metílico del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico (0,280 g, 1,36 mmol), trans-

4-*terc*-butilciclohexanol (0,2338 g, 1,496 mmol) y trifetilfosfina (0,7122 g, 2,715 mmol) en tolueno (5 ml, 50 mmol) se agitó durante 20 min, después se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,34 ml, 1,6 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó a reflujo durante la noche. A la reacción se le añadió gel de sílice y el disolvente se concentró. El residuo se purificó con gel de sílice eluido con EtOAc en hexanos del 0 al 20 % para proporcionar el producto en forma de un precipitado de color blanco (73 mg, 16 %). CLEM tR = 1,50 min, m/z = 450,10 [M+H].

Ejemplo de referencia 91: (6-(((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metanol



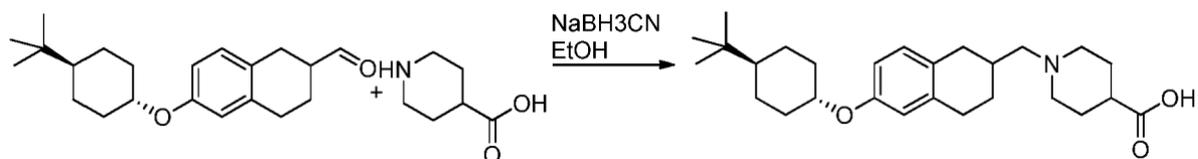
A éster metílico del ácido 6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico (73 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (0,86 ml, 1,0E1 mmol) se le añadió 1,00 M de tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (0,64 ml, 0,64 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron EtOAc y solución de sal de Rochele y se agitaron durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc y se purificó con gel de sílice para proporcionar el producto (73 mg, 100 %). CLEM: tR = 2,24 min, m/z = 317,10.

Ejemplo de referencia 92: 6-(((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído



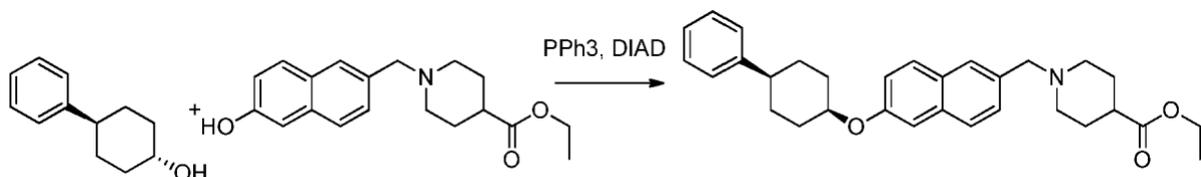
A una solución de [6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-metanol (73 mg, 0,23 mmol) en cloruro de metileno (1,478 ml, 23,07 mmol) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (0,1468 g, 0,3460 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de pasar a través de un lecho corto de gel de sílice, el disolvente se concentró para proporcionar el producto (27 mg, 37 %). CLEM: tR = 2,39 min, m/z = 315,00.

Ejemplo de referencia 93: ácido 1-((6-(((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



Una solución de 6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carbaldehído (34,5 mg, 0,110 mmol) y ácido piperidin-4-carboxílico (14,2 mg, 0,110 mmol) en etanol (0,8 ml, 10 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución de color amarillo se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (8,27 mg, 0,132 mmol) y se calentaron a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió ácido cítrico y se concentró. El sólido se suspendió en agua y se filtró y el sólido recolectado se lavó minuciosamente con agua. La purificación mediante HPLC del sólido proporcionó el producto (1,6 mg (3,4 %)). CLEM tR = 1,76 min, m/z = 428,42 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,91 (s, 9 H), 1,02 - 1,48 (m, 10 H), 1,80 - 2,47 (m, 11 H), 2,47 - 3,01 (m, 3 H), 3,66 - 3,96 (m, 3 H), 4,07 - 4,26 (m, 1 H), 6,67 - 6,83 (m, 2 H), 6,99 - 7,15 (m, 1 H).

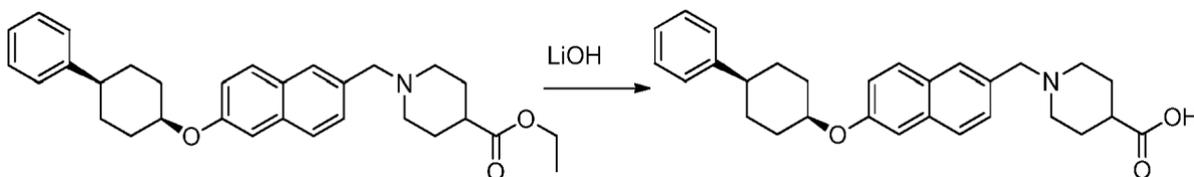
Ejemplo de referencia 94: 1-((6-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(6-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico (0,400 g, 1,28 mmol), 4-

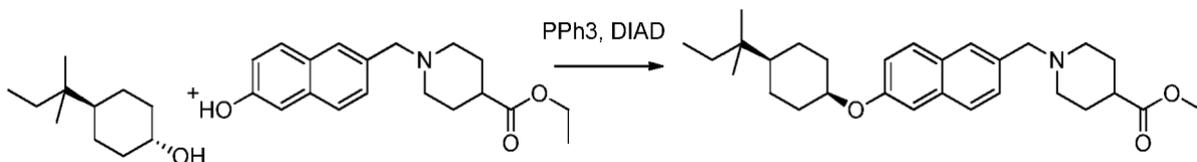
fenil-ciclohexanol (0,2479 g, 1,406 mmol) y trifetilfosfina (0,6695 g, 2,553 mmol) en tolueno (5 ml, 40 mmol) se agitó durante 20 min, después se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,32 ml, 1,5 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se añadió a gel de sílice y el disolvente se concentró. El residuo se purificó con gel de sílice se eluyó con EtOAc en hexanos del 0 al 20 % para proporcionar el producto en forma de un aceite (0,3 g, 50 %). CLEM: tR = 1,75 min, m/z = 472,45 [M+H].

Ejemplo de referencia 95: ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



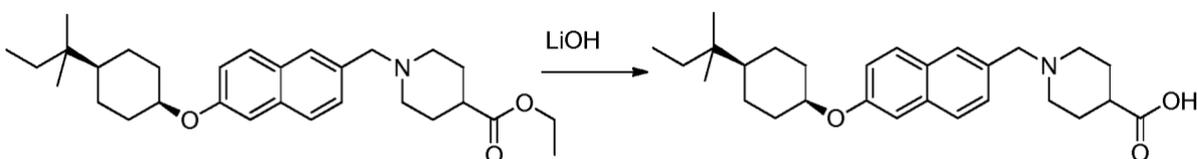
Una solución de éster etílico del ácido 1-[6-((cis-4-fenil-ciclohexil)oxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico (0,9 g, 2 mmol) e hidróxido de litio (457 mg, 19,1 mmol) en tetrahidrofurano (7,74 ml, 95,4 mmol) y agua (1,72 ml, 95,4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CLEM mostró un único pico de producto deseado tR = 1,60 min, m/z = 444,35, [M+1], 100 %. El disolvente se concentró y se neutralizó con HCl conc. y se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto (245 mg, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,59 - 2,17 (m, 13 H), 2,26 (d, J = 10,35 Hz, 2 H), 2,59 - 2,73 (m, 1 H), 2,93 (d, J = 11,61 Hz, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 4,84 (s a, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 11,36 Hz, 1 H), 7,28 (s, 5 H), 7,45 (d, J = 8,41 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 8,97 Hz, 1 H).

Ejemplo de referencia 96: 1-((6-((cis-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

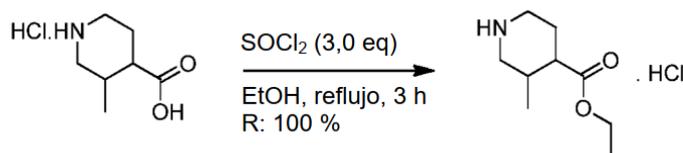


Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(6-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico (0,400 g, 1,28 mmol), trans-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexanol (0,2395 g, 1,406 mmol) y trifetilfosfina (0,6695 g, 2,553 mmol) en tolueno (5 ml, 40 mmol) se agitó durante 20 min, después, se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,32 ml, 1,5 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se añadió a gel de sílice y el disolvente se concentró. Al residuo se añadió gel de sílice eluido con EtOAc en hexanos del 0 al 20 % para proporcionar el producto en forma de un aceite (0,6g, 100 %). CLEM: tR = 1,95 min, m/z = 466,49 [M+H].

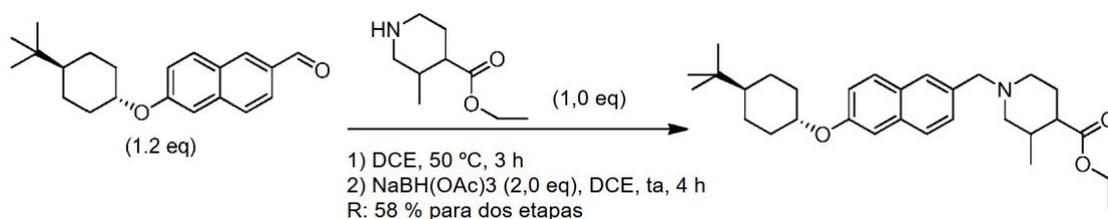
Ejemplo de referencia 97: ácido 1-((6-((cis-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



Una solución de éster etílico del ácido 1-{6-[cis-4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexil]oxi}-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico (0,382 g, 0,820 mmol) e hidróxido de litio (196 mg, 8,20 mmol) en tetrahidrofurano (3,32 ml, 41,0 mmol) y agua (0,738 ml, 41,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. CLEM mostró un único pico de producto deseado tR = 1,78 min, m/z = 438,40 [M+1], 100 %. El disolvente se concentró y se neutralizó con HCl concentrado. El sólido se suspendió con agua y se filtró y se lavó cuidadosamente con agua y éter, después se secó para proporcionar un sólido de color blanco (86,9 mg, 24 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,81 - 0,90 (m, 9 H), 1,19 - 1,70 (m, 10 H), 2,19 (d, J = 13,99 Hz, 2 H), 2,67 (s, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,78 (t, J = 2,45 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,91, 2,45 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,50, 1,73 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,69, 3,42 Hz, 2 H), 7,96 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 98: Síntesis de clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo:

5 La mezcla de clorhidrato de ácido 3-metilpiperidin-4-carboxílico (3,3 g, 18,4 mmol, 1,0 eq) y SOCl_2 (6,6 g, 55,3 mmol, 3,0 eq) en EtOH (30 ml) se agitó a reflujo durante 3 h y después la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo que se usó para la siguiente etapa. IEN-EM (M+H)⁺: 172,2.

10 Ejemplo de referencia 99: Síntesis de 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo:

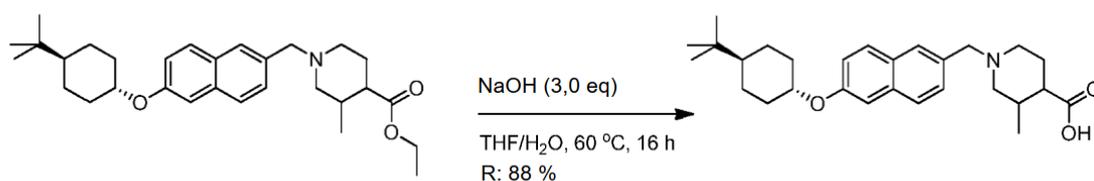
15 La mezcla de 6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (6,85 g, 22,10 mmol, 1,2 eq) y clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (3,15 g, 18,42 mmol, 1,0 eq) en DCE anhidro (30 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NaBH(OAc)_3 (7,81 g, 36,84 mmol, 2,0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con Na_2CO_3 ac. Después la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 5:1) para proporcionar 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (5,0 g, R: 58 % para dos etapas). IEN-EM (M+H)⁺: 466,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) (mezcla de isómeros) δ ppm 7,63-7,56 (m, 3H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,58-3,41 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,22-1,80 (m, 8H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,13-1,02 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,82 (s, 9H).

20

25

Ejemplo de referencia 100: ácido 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico

30



35 A una solución de 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (750 mg, 1,62 mmol, 1,0 eq) en THF/ H_2O (8/1, 9,0 ml) se le añadió NaOH (130 mg, 3,24 mmol, 2,0 eq). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con HCl ac. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el residuo que se purificó mediante gel de sílice (DCM/MeOH = 15:1) para proporcionar ácido 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (620 mg, R: 88 %). IEN-EM (M+H)⁺: 438,3. HPLC: 100,00 %; RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,82 (a, 1H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,36-0,96 (m, 9H), 0,82 (s, 9H).

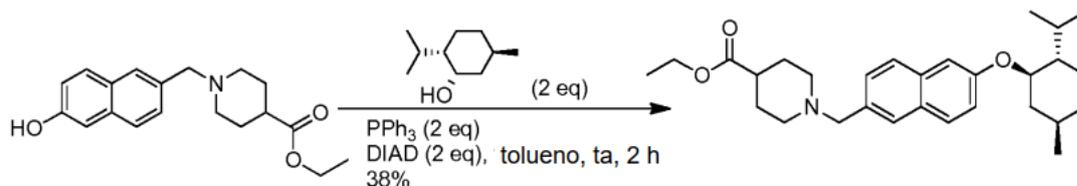
40

45 El ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico (2,8 g, 6,4 mmol) se separó con SFC en IC (2 x 15 cm) bajo 20 % de etanol (0,2 %DEA)/ CO_2 , (100 bar, 60 ml/min, 220 nM. vol. iny.: 1 ml, 3 mg/ml 1:2 DCM:metanol) proporcionó 1,4 g de isómero-1 (pureza química >95 %, ee >99 %) y 1,4 g de isómero 2 (pureza química >99 %, ee >99 %). Isómero 1: CLEM tR = 1,66min, m/z = 438,20. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-

d4) δ ppm 7,75 (d, $J = 6,53$ Hz, 3H), 7,47 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 11,42$ Hz, 1H), 3,62 (c, $J = 7,19$ Hz, 4H), 2,84 - 3,06 (m, 4H), 1,10 - 2,46 (m, 22H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,94 (s, 12H);

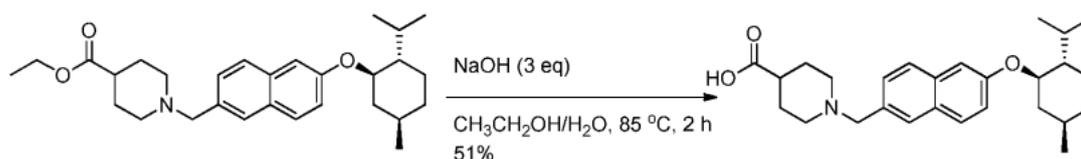
- 5 Isómero 2: CLEM tR = 1,66min, m/z = 438,20. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,75 (d, $J = 6,53$ Hz, 3H), 7,47 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 11,42$ Hz, 1H), 3,62 (c, $J = 7,19$ Hz, 4H), 2,84 - 3,06 (m, 4H), 1,10 - 2,46 (m, 22H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,94 (s, 12H).

10 **Ejemplo de referencia 101: 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



- 15 La preparación de 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 82 mg, aceite de color amarillo claro, rendimiento: 38 %. IEN-EM (M+1) $^+$: 452,2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,66-7,63 (m, 3H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 11H), 1,10-0,91 (m, 4H), 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

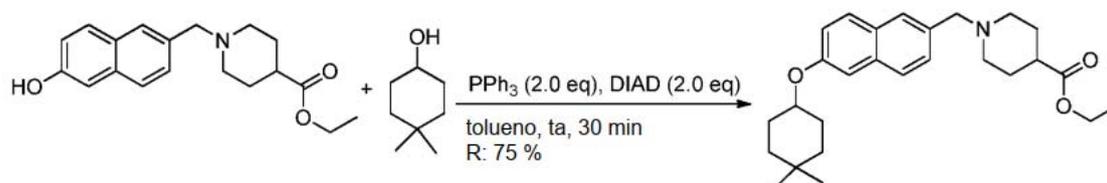
20 **Ejemplo de referencia 102: ácido 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



- 25 La preparación del ácido 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 62 mg, sólido de color amarillo claro, rendimiento: 51 %. IEN-EM (M+1) $^+$: 424,4, HPLC: 98,67 %. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,80-7,73 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 3H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,73-1,47 (m, 6H), 1,26-1,12 (m, 3H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

30

Ejemplo de referencia 103: 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

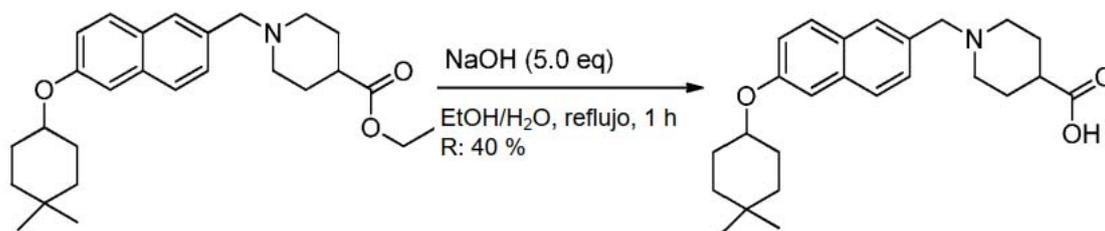


35

La preparación del 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 400 mg, aceite de color amarillo, R: 75 %. IEN-EM (M+H) $^+$: 424,1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,45-7,38 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,87 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,35-3,25 (m, 3H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,09-1,72 (m, 7H), 1,00-0,93 (m, 6H), 0,74-0,72 (m, 6H), 0,68-0,65 (m, 3H).

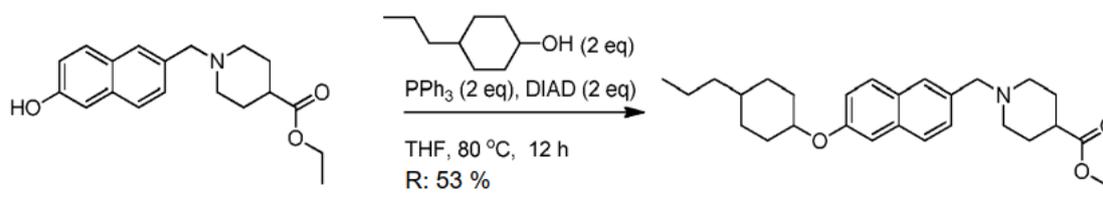
40

Ejemplo de referencia 104: ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



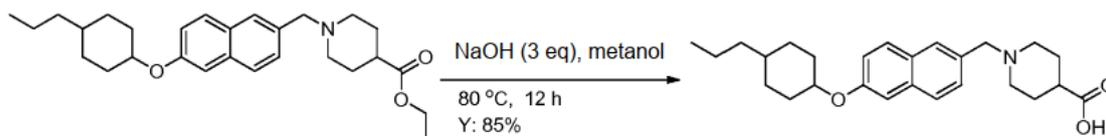
La preparación del ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 150 mg, un sólido de color amarillo claro, R: 40 %. IEN-EM (M+H)⁺: 396,3, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 6H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,01 (d, J = 3,6 Hz, 6H).

10 **Ejemplo de referencia 105: 1-((6-((4-propilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



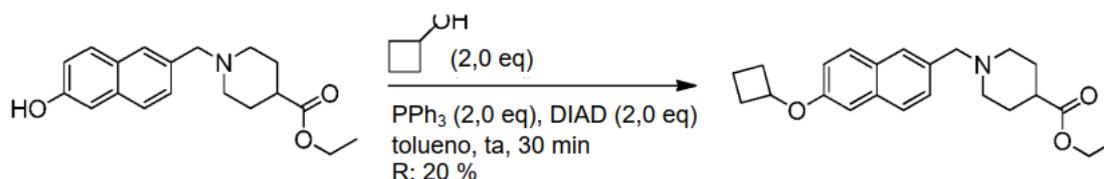
La preparación del 1-((6-((4-propilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 370 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 53 %, IEN-EM (M+1)⁺: 438,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (mezcla de isómeros cis y trans) δ: 7,92 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58-4,55 (m, 0,4H), 4,22-4,20 (m, 0,4H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,55-3,54 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,25-2,23 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 3H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,44-1,15 (m, 13H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

20 **Ejemplo de referencia 106: ácido 1-((6-((4-propilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



La preparación del ácido 1-((6-((4-propilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 120 mg, rendimiento: 85 %. IEN-EM (M+1)⁺: 410,3. HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (mezcla de isómeros cis y trans) δ: 7,92 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,82-4,80 (m, 0,4H), 4,44 (s, 2H), 4,43-4,40 (m, 0,6H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,10-3,09 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,44-1,13 (m, 10H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

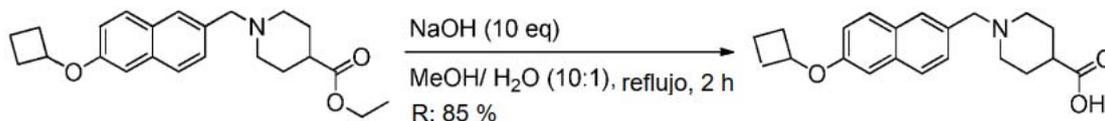
30 **Ejemplo de referencia 107: 1-((6-((ciclobutoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



La preparación del 1-((6-((ciclobutoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 100 mg, aceite de color amarillo, R: 20 %. IEN-

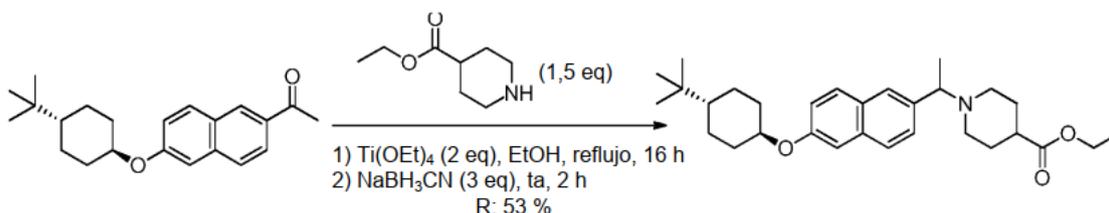
EM (M+H)⁺: 368,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,67 (m, 3H), 7,43 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,14 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 5H), 1,26-1,23 (m, 5H).

5 **Ejemplo de referencia 108: ácido 1-((6-ciclobutoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



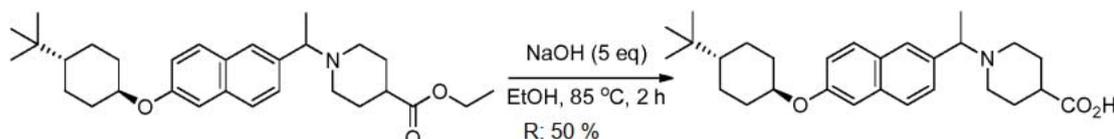
10 La preparación del ácido 1-((6-ciclobutoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 80 mg, aceite de color amarillo, R: 85 %. IEN-EM (M+H)⁺: 340,3, HPLC: 97,37 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (a, 2H), 3,15 (a, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,21-2,16 (m, 4H), 1,81-1,78 (m, 4H).

15 **Ejemplo de referencia 109: 1-(1-(6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



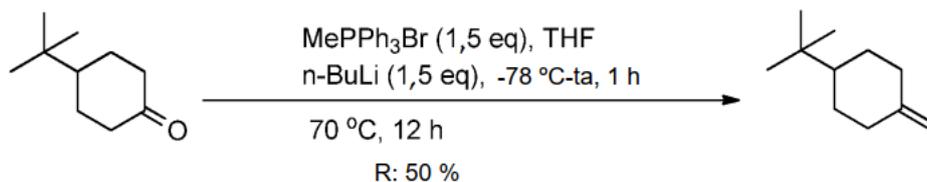
20 Una mezcla de 1-(6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona (200 mg, 0,62 mmol) y 4-piperidinecarboxilato de etilo (146 mg, 0,93 mmol, 1,5 eq) en EtOH anhidro (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió Ti(OEt)₄ (356 mg, 1,23 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h en N₂. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOH (3 ml) y se añadió NaBH₃CN (125 mg, 1,85 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante gel de sílice (PE/EA= 4/1) para proporcionar 1-(1-(6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (140 mg, rendimiento: 53 %). IEN-EM (M+H)⁺: 466,4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,65 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (a, 1H), 3,07 (a, 1H), 2,84 (a, 1H), 2,29-2,20 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 4 H), 1,90-1,81 (m, 5H), 1,45-1,38 (m, 5H), 1,26-1,09 (m, 6H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 110: ácido 1-(1-(6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico



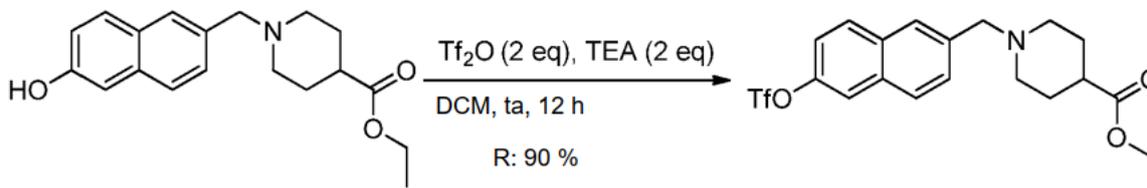
35 Se disolvió 1-(1-(6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,22 mmol) en EtOH (5 ml). Después se añadió hidróxido de sodio (44 mg, 1,1 mmol, 5,0 eq) en agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en H₂O (3 ml). Se añadió HCl acuoso 1 M para ajustar el pH = 7. La mezcla se filtró para proporcionar ácido 1-(1-(6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 50 %). IEN-EM (M+H)⁺: 438,3. HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,80-7,78 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,97-1,84 (m, 5H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,26-1,16 (m, 3H), 1,10-1,04 (m, 1H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 111: 1-(*tert*-butil)-4-metileneciclohexano



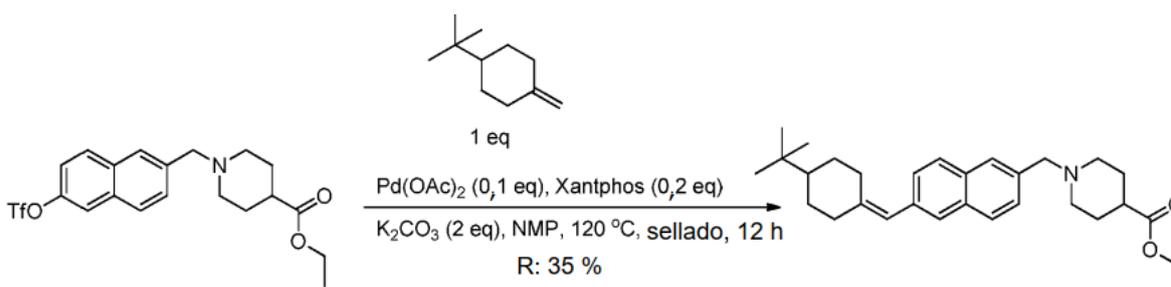
A una solución de bromuro de metiltriphenilfosfonio (5,36 g, 15 mmol, 1,5 eq) en THF seco (40 ml) se le añadió n-BuLi (2,5 M) (6 ml, 15 mmol, 1,5 eq) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de 4-(*tert*-butil)ciclohexanona (1,54 g, 10 mmol) en THF (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en hexano. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 1-(*tert*-butil)-4-metileneciclohexano en forma de un aceite de color amarillo (0,80 g, rendimiento: 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,58 (s, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 112: 1-((6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



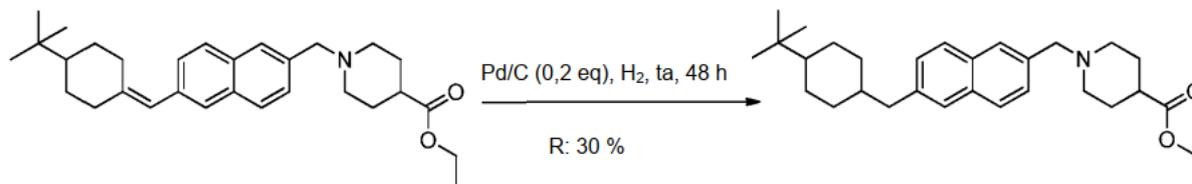
A una solución de 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1 g, 3,19 mmol) y TEA (0,64 g, 6,38 mmol, 2 eq) en DCM (20 ml) se le añadió Tf₂O (1,8 g, 6,38 mmol, 2 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se neutralizó con agua a 0 °C, se lavó con NaHCO₃ sat. (10 ml) y salmuera (5 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 1-((6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color marrón (350 mg, rendimiento: 90 %). IEN-EM: 446,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 113: 1-((6-((4-(*tert*-butil)ciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



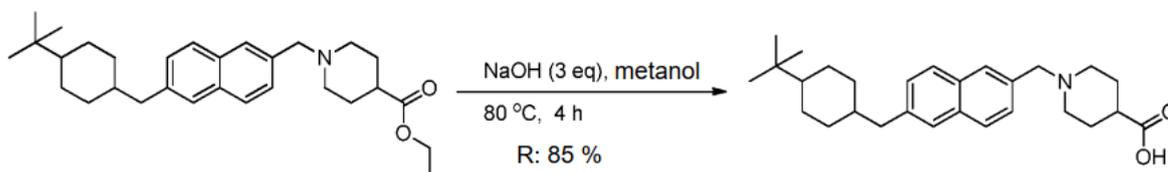
En un tubo sellado se añadieron 1-((6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,12 mmol), 1-(*tert*-butil)-4-metileneciclohexano (340 mg, 2,24 mmol, 2 eq), K₂CO₃ (309 mg, 2,24 mmol, 2 eq), Xantphos (130 mg, 0,22 mmol, 0,2 eq), Pd(OAc)₂ (25 mg, 0,11 mmol, 0,1 eq) y nMP (2 ml). La mezcla se lavó abundantemente con N₂ durante 5 min. Después la reacción se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (5 ml, 3 veces). El disolvente orgánico se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 1-((6-((4-(*tert*-butil)ciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (180 mg, rendimiento: 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. IEN-EM (M+1)⁺: 448,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76-7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,13 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 8H), 1,60 (a, 2H), 1,26-1,23 (m, 5H), 0,87 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 114: 1-((6-((4-(*tert*-butil)ciclohexil)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



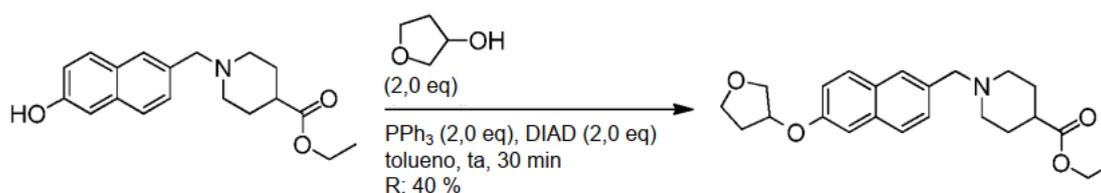
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 1-((6-((4-*tert*-butil)ciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,45 mmol), Pd/C (20 %, 20 mg) y THF (30 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente 3 veces con gas hidrógeno y se agitó durante 48 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto deseado 1-((6-((4-*tert*-butil)ciclohexil)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color morado (150 mg, rendimiento: 30 %). IEN-EM (M+1)⁺: 450,3.

Ejemplo de referencia 115: ácido 1-((6-((4-*tert*-butil)ciclohexil)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



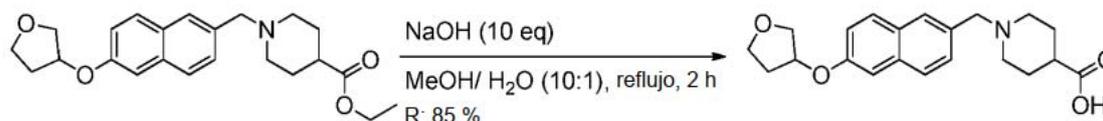
A una solución de 1-((6-((4-*tert*-butil)ciclohexil)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (150 mg, 0,33 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (68 mg, 1,7 mmol, 5,0 eq) y H₂O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. El pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 3 N. La mezcla se filtró y el sólido de color amarillo se purificó mediante HPLC prep (CH₃CN: H₂O/TFA al 0,05 %= 0-95 %) para obtener el producto deseado ácido 1-((6-((4-*tert*-butil)ciclohexil)metil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (120 mg, 85 %). IEN-EM (M+1)⁺: 422,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,84~7,81 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,58 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35~7,32 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,50~3,46 (m, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,91 (a, 1H), 1,75-1,66 (m, 3H), 1,56-1,25 (m, 6H), 1,00-0,88 (m, 2H), 0,81 (s, 9H). HPLC: 96,20 %

Ejemplo de referencia 116: 1-((6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



La preparación de 1-((6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((*cis*-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 150 mg, aceite de color amarillo, R: 40 %. IEN-EM (M+H)⁺: 384,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65-7,60 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 5H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 3H), 2,02-1,98 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 117: ácido 1-((6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

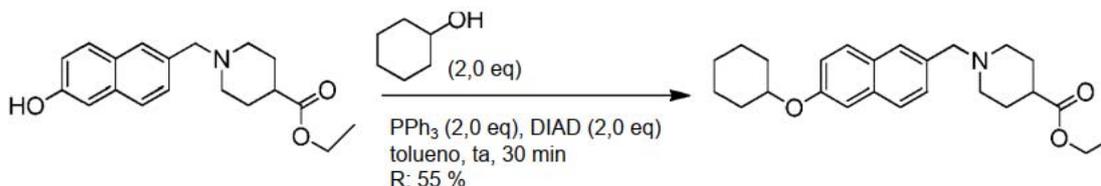


La preparación del ácido 1-((6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((*cis*-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 100 mg, un sólido de color amarillo

claro, R: 85 %. IEN-EM (M+H)⁺: 356,1, HPLC: 100,0 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,94 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 3H), 2,00-1,94 (m, 2H).

5

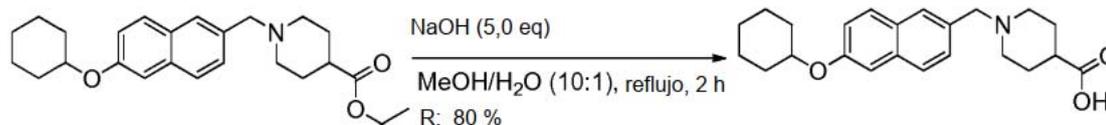
Ejemplo de referencia 118: 1-((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



10 La preparación de 1-((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 200 mg, un sólido de color amarillo, R: 55 %. IEN-EM (M+H)⁺: 396,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,65 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 4H), 1,91-1,78 (m, 7H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,27-1,25 (m, 3H).

15

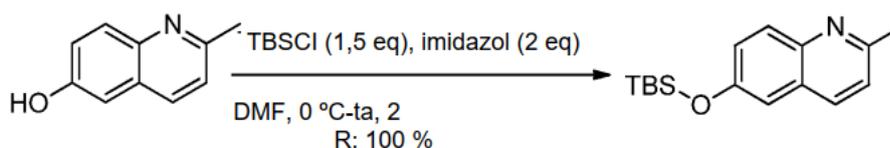
Ejemplo de referencia 119: ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



20 La preparación del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 130 mg, un sólido de color amarillo claro, R: 80 %. IEN-EM (M+H)⁺: 368,3, HPLC: 99,06 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,92 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 3H), 1,57-1,37 (m, 7H).

25

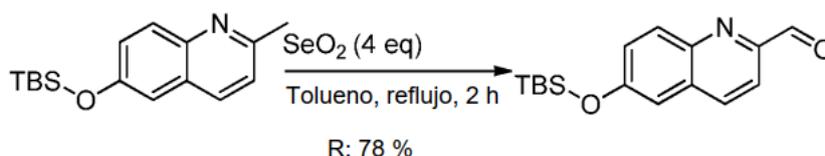
Ejemplo de referencia 120: 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilquinolina



30 A una solución de 2-metilquinolin-6-ol (6,36 g, 40 mmol) e imidazol (5,44 g, 80 mmol, 2 eq) en DMF (100 ml) se le añadió TBSCl (9 g, 60 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. Después de la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con H₂O (200 ml, 2 veces) y salmuera (200 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar la 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilquinolina en bruto en forma de un sólido de color amarillo (14 g, rendimiento: 100 %). IEN-EM (M+H)⁺: 274,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,94-7,92 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

35

Ejemplo de referencia 121: 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-carbaldehído



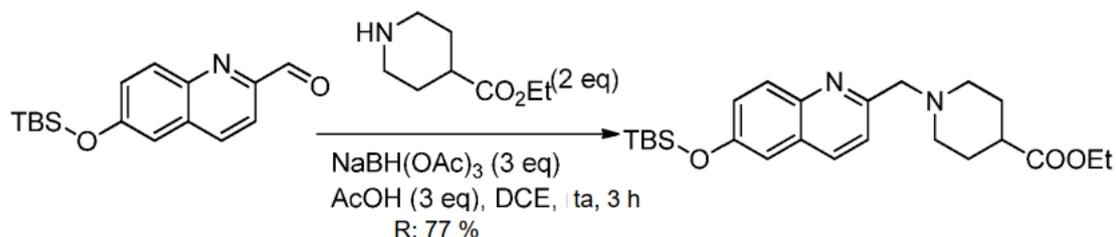
40

Una mezcla de 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilquinolina (6,5 g, 23,8 mmol) y SeO₂ (11 g, 95,2 mmol, 4 eq) en tolueno (100 ml) se agitó a reflujo durante 2 h en N₂. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se

filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo (5,3 g, rendimiento: 78 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM (M+H)⁺: 288,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,19 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,30 (s, 6H).

5

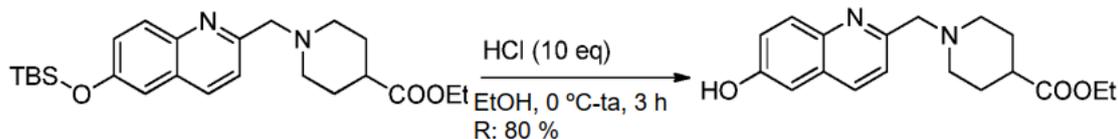
Ejemplo de referencia 122: 1-((6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



10 Se agitaron 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-carbaldehído (5,74 g, 20 mmol), AcOH (3,6 g, 60 mmol, 3 eq) y 4-piperidincarboxilato de etilo (6,28 g, 40 mmol, 2 eq) en DCE (100 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió NaBH(OAc)₃ (12,7 g, 60 mmol, 3 eq) a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (300 ml) y se ajustó a pH = 8 con solución conc. ac. de NH₃. Después la mezcla se extrajo con DCM (400 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 15 4:1) para proporcionar 1-((6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (6,65 g, rendimiento: 77 %). IEN-EM (M+H)⁺: 429,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 20 4H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

20

Ejemplo de referencia 123: 1-((6-hidroxiquinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

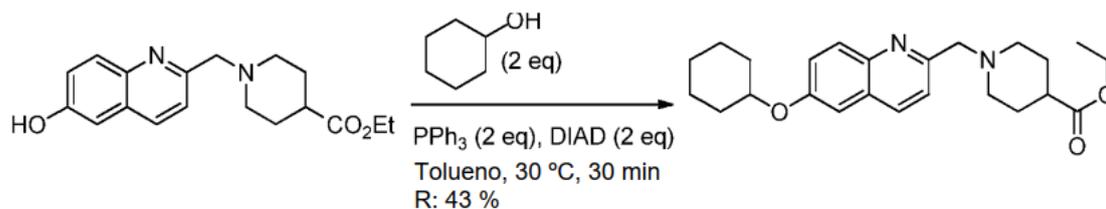


25

A una solución de 1-((6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (6,5 g, 15,2 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió HCl concentrado (13 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se neutralizó por NaHCO₃ sat. y el disolvente se retiró. Después la mezcla se extrajo con DCM (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar producto en bruto 1-((6-hidroxiquinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (3,9 g, rendimiento: 80 %). IEN-EM (M+H)⁺: 315,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,11 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 3H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

35

Ejemplo de referencia 124: Síntesis de 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



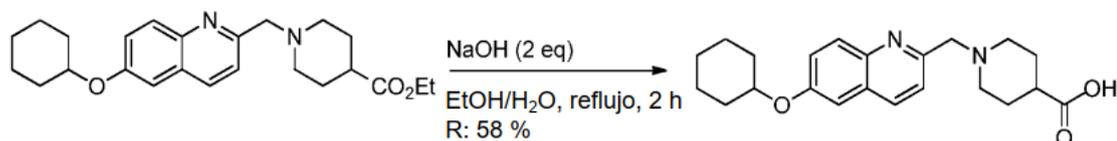
40 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 1-((6-hidroxiquinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (314 mg, 0,1 mmol), ciclohexanol (200 mg, 0,2 mmol, 2 eq), PPh₃ (562 mg, 0,2 mmol, 2 eq) y tolueno seco (0,5 ml) en N₂. Después se añadió DIAD (404 mg, 0,2 mmol, 2 eq) rápidamente en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 4:1) para proporcionar 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (168 mg, rendimiento: 43 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

45

IEN-EM (M+H)⁺: 397,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,13 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 3H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 5H), 1,46-1,26 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

5

Ejemplo de referencia 125: ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

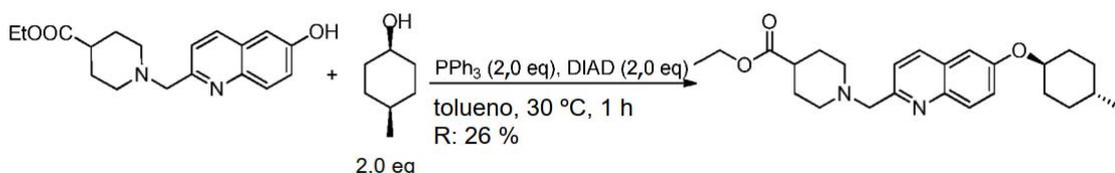


10 Se disolvió 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (117 mg, 0,30 mmol) en EtOH (5 ml). Se añadió NaOH (24 mg, 0,60 mmol, 2 eq) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en H₂O (3 ml) y se ajustó a pH = 7 con HCl (1 M). El precipitado se recolectó y se secó al vacío para proporcionar ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (40 mg, rendimiento: 58 %) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM (M+H)⁺: 369,2, HPLC: 97,89 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,53-1,23 (m, 6H).

15

20

Ejemplo de referencia 126: 1-((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

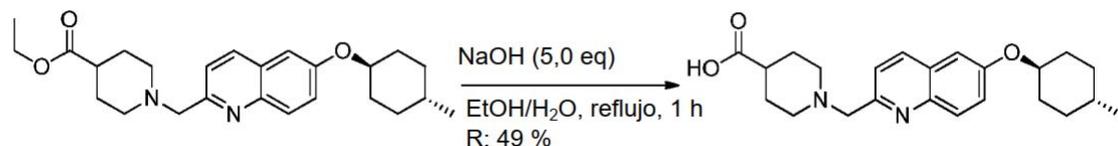


La preparación de 1-((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 175 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 26 %, IEN-EM (M+H)⁺: 411,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,87 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,65-2,63 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 4H), 1,65-1,54 (m, 6H), 1,25-1,19 (m, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86-0,83 (m, 2H), 0,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

25

30

Ejemplo de referencia 127: ácido 1-((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

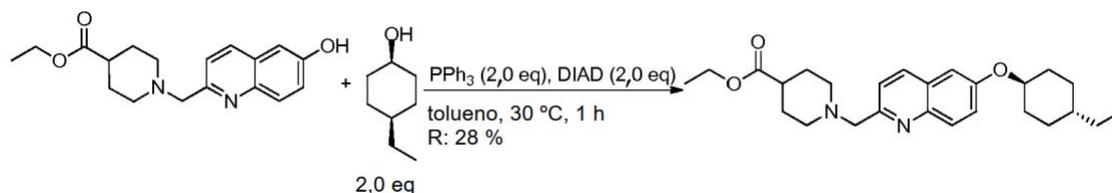


La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 80 mg, un sólido de color amarillo. Rendimiento: 49 %, IEN-EM (M+H)⁺: 383,2, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 4H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 3H), 1,24-1,14 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

35

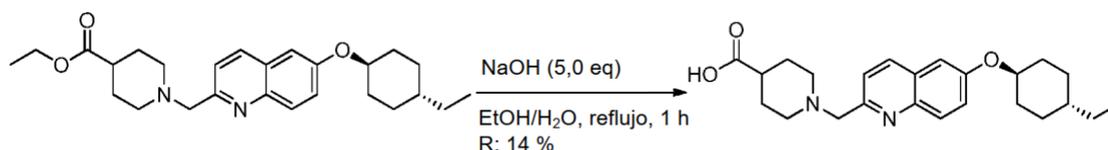
40

Ejemplo de referencia 128: 1-((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



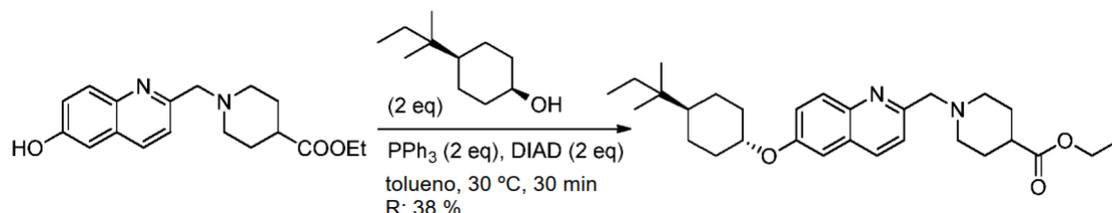
La preparación de 1-((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 270 mg, un aceite de color amarillo. Rendimiento: 28 %, IEN-EM (M+H)⁺: 425,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,87 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,09-1,87 (m, 5H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,26-1,16 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 6H), 0,85-0,75 (m, 2H), 0,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

10 Ejemplo de referencia 129: ácido 1-((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



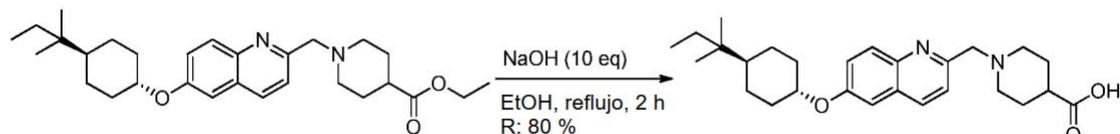
La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 19 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 14 %, IEN-EM (M+H)⁺: 397,2, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 4H), 1,71-1,59 (m, 4H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,32-1,30 (m, 3H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

20 Ejemplo de referencia 130: 1-((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



La preparación de 1-((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 180 mg, en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 38 %. IEN-EM (M+H)⁺: 467,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,06 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,22-2,19 (m, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 5H), 1,58-1,55 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 9H), 0,77-0,75 (m, 9H).

35 Ejemplo de referencia 131: ácido 1-((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

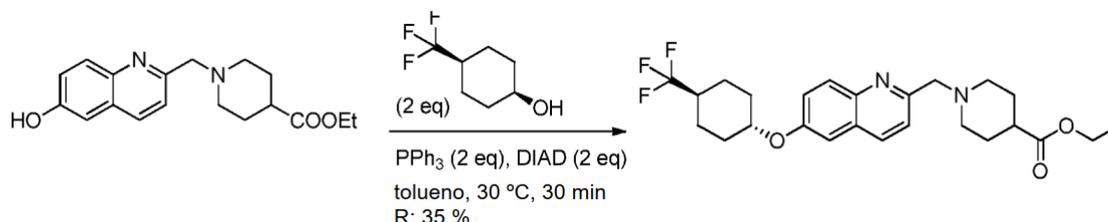


La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 130 mg, en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 80 %. IEN-EM (M+H)⁺: 439,4, HPLC: 99,08 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,39-4,36 (m,

1H), 4,15 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 3H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 5H), 1,31-1,24 (m, 6H), 0,85-0,84 (m, 9H).

Ejemplo de referencia 132: 1-((6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

5

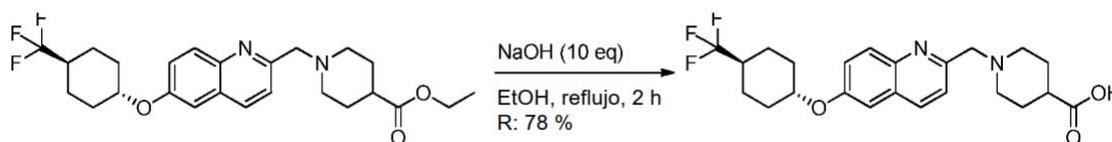


La preparación de 1-((6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 150 mg, un aceite de color amarillo. Rendimiento: 35 %, IEN-EM (M+H)⁺: 465,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,26-4,25 (m, 1H), 4,06 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,84-2,83 (m, 2H), 2,28-2,27 (m, 3H), 2,10-2,04 (m, 6H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,47-1,43 (m, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

10

15

Ejemplo de referencia 133: ácido 1-((6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

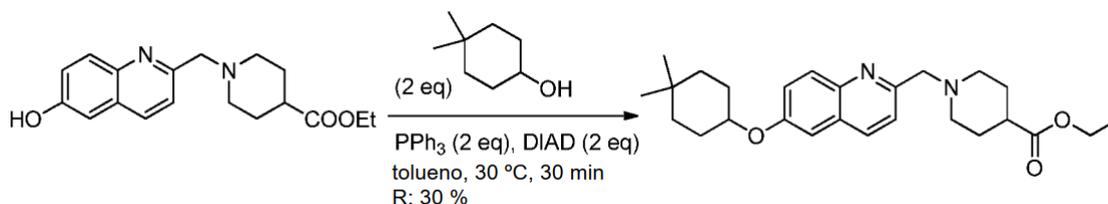


20

La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 100 mg, en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 78 %, IEN-EM (M+H)⁺: 437,3, HPLC: 98,94 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 4H), 2,06-2,02 (m, 4H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 4H).

25

Ejemplo de referencia 134: 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



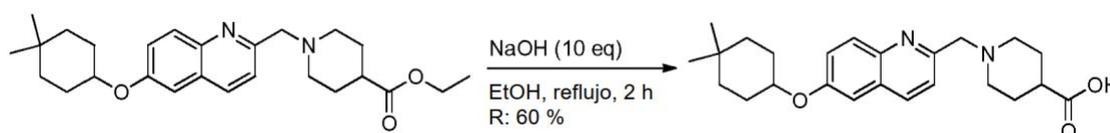
30

La preparación de 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 170 mg, un sólido de color amarillo. Rendimiento: 30 %, IEN-EM (M+H)⁺: 425,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,06 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 8H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

35

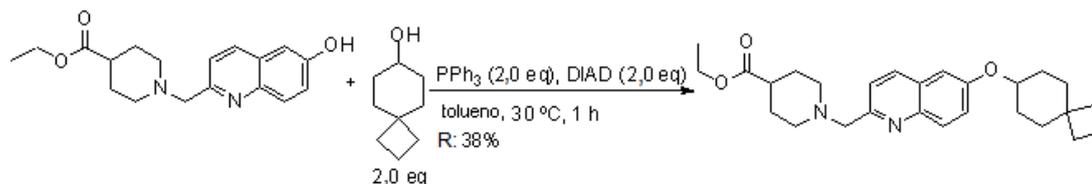
40

Ejemplo de referencia 135: ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



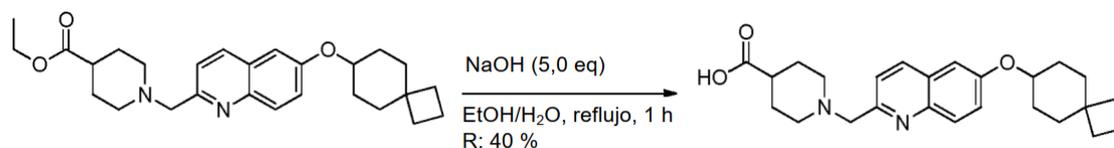
La preparación del ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 100 mg, un aceite de color amarillo. Rendimiento: 60 %, IEN-EM (M+H)⁺: 397,3, HPLC: 98,99 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,52-4,40 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 136: 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



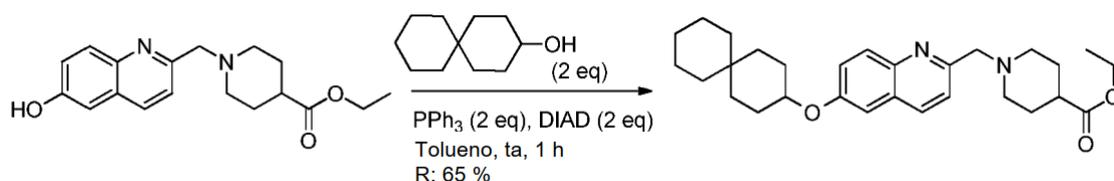
La preparación de 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 200 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 38 %. IEN-EM (M+H)⁺: 437,2.

Ejemplo de referencia 137: ácido 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



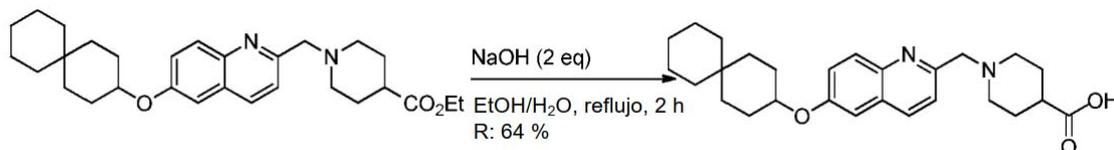
La preparación de 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 75 mg, un sólido de color amarillo claro, Rendimiento: 40 %. IEN-EM (M+H)⁺: 409,3, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,51-4,49 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,25-2,07 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 10H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 138: 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



La preparación de 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 300 mg, aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 65 %. IEN-EM (M+1)⁺: 464,3.

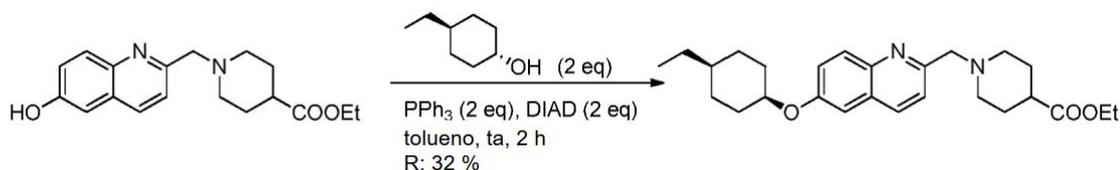
Ejemplo de referencia 139: ácido 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



La preparación de 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 60 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 64 %. IEN-EM (M+H)⁺: 437,2, HPLC: 98,17 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Hz,

1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 8H), 1,48-1,42 (m, 4H).

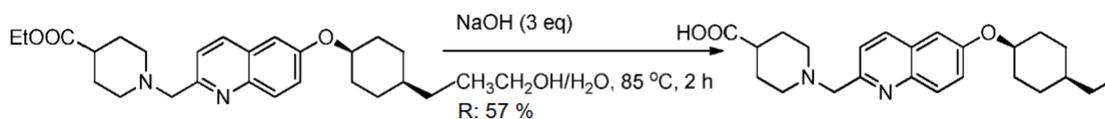
5 **Ejemplo de referencia 140: 1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



10 La preparación de 1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 129 mg, un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 32 %. IEN-EM (M+1)⁺: 425,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93-7,86 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,06 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 5H), 1,40-1,33 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15

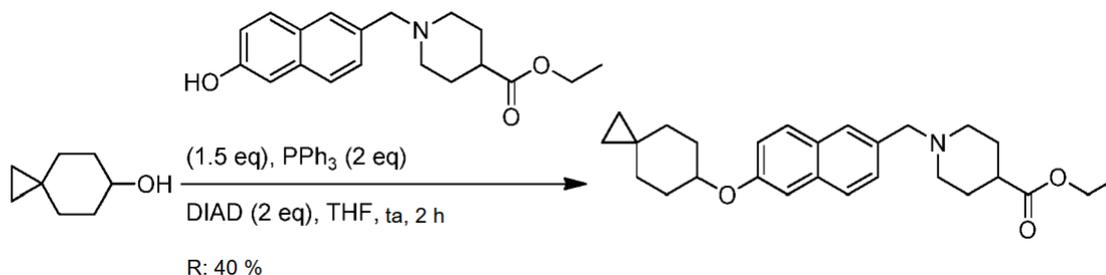
Ejemplo de referencia 141: ácido 1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



20 La preparación del ácido 1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 69 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 57 %. IEN-EM (M+H)⁺: 397,2, HPLC: 99,65 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 4H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 3H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

25

Ejemplo de referencia 142: 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

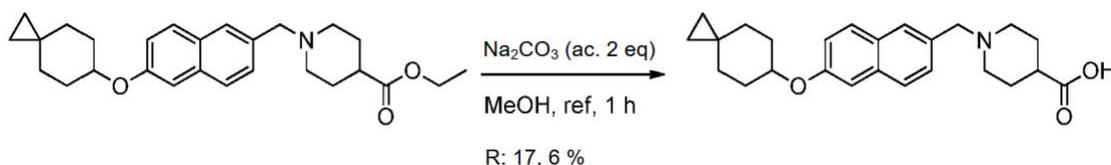


30

La preparación de 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. Aceite de color amarillo, 550 mg, rendimiento: 40 %. IEN-EM (M+1)⁺: 422,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,73-7,61 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,99 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 6H), 1,30-1,21 (m, 5H), 0,28-0,18 (m, 4H).

35

Ejemplo de referencia 143: ácido 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



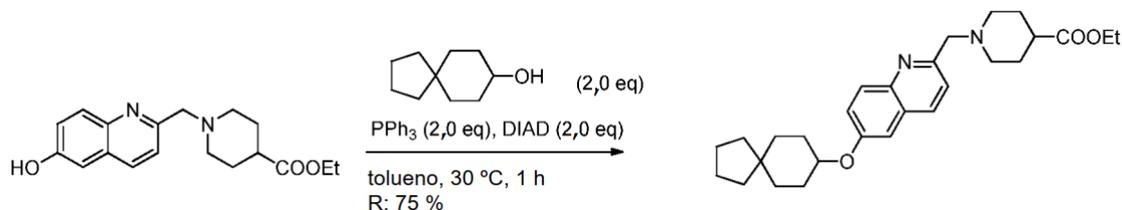
40

La preparación del ácido 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del

ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. Aceite de color amarillo, 550 mg, rendimiento: 17,6 %. IEN-EM (M+1)⁺: 394,1, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,77-7,72 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 5H), 1,73-1,50 (m, 8H), 1,30-1,27 (m, 2H), 0,34-0,23 (m, 4H).

5

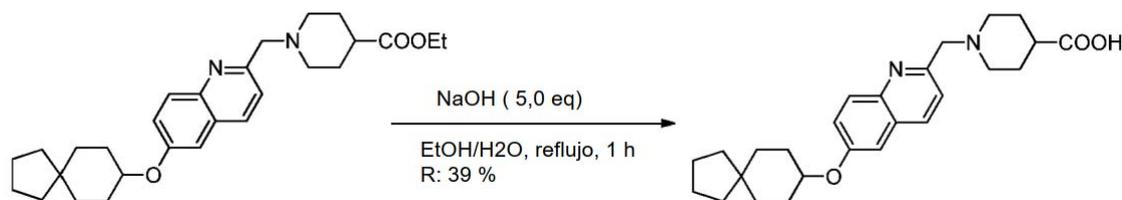
Ejemplo de referencia 144: 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



10 La preparación de 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 380 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 75 %. IEN-EM (M+H)⁺: 451,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 6H), 1,71-1,60 (m, 7H), 1,50-1,38 (m, 6H), 1,26-1,24 (m, 4H).

15

Ejemplo de referencia 145: ácido 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

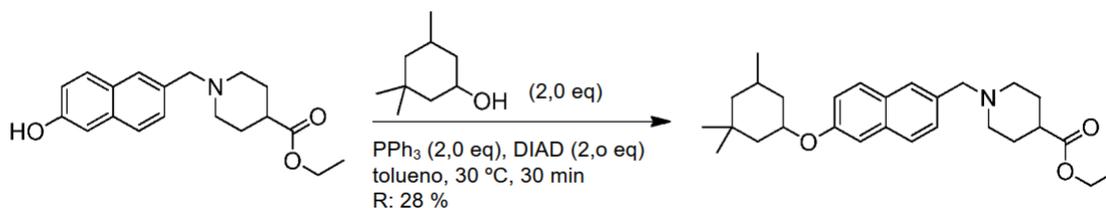


20

La preparación del ácido 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 138 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 39 %. IEN-EM (M+H)⁺: 423,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 6H), 1,65-1,51 (m, 8H), 1,44-1,32 (m, 6H).

25

Ejemplo de referencia 146: 1-((6-((3,3,5-trimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

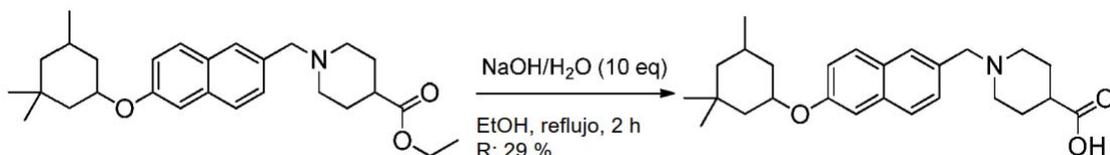


30

La preparación de 1-((6-((3,3,5-trimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 122 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 28 %. IEN-EM (M+H)⁺: 438,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,67 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,07-1,79 (m, 8H), 1,64-1,61 (m, 3H), 1,44-1,40 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96-0,86 (m, 1H).

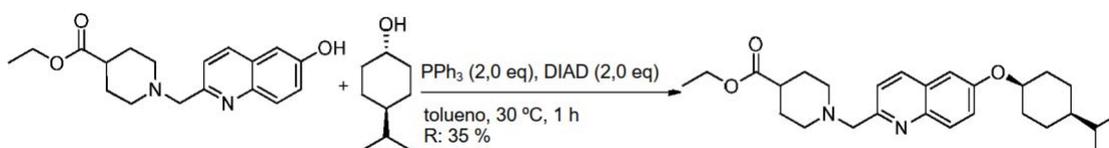
35

Ejemplo de referencia 147: ácido 1-((6-((3,3,5-trimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



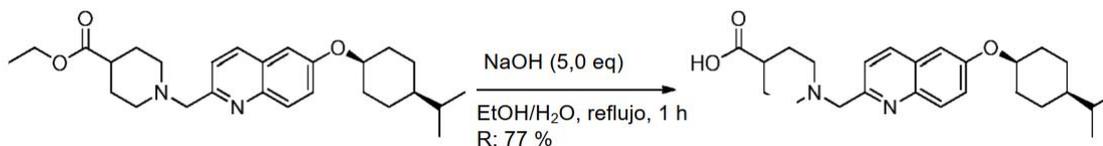
La preparación del ácido 1-((6-((3,3,5-trimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 32 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 29 %. IEN-EM (M+H)⁺: 410,3, HPLC: 98,56 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,43-1,40 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,98(s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,93-0,84 (m, 2H).

10 **Ejemplo de referencia 148: 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



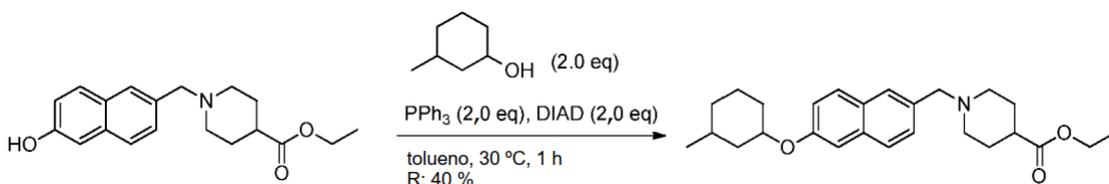
15 La preparación de 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 180 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 35 %, IEN-EM (M+H)⁺: 439,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,87 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 4H), 1,31-1,21 (m, 7H), 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,89-0,77 (m, 1H), 0,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo de referencia 149: ácido 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

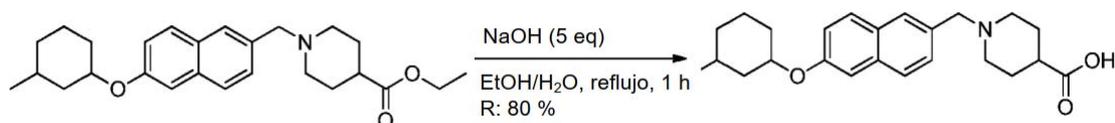


25 La preparación del ácido 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 130 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 77 %, IEN-EM (M+H)⁺: 411,3, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,77-4,76 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,24-2,06 (m, 6H), 1,69-1,44 (m, 7H), 1,24-1,16 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

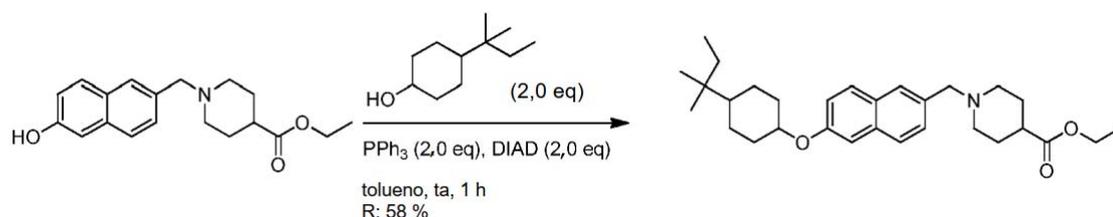
Ejemplo de referencia 150: 1-((6-((3-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



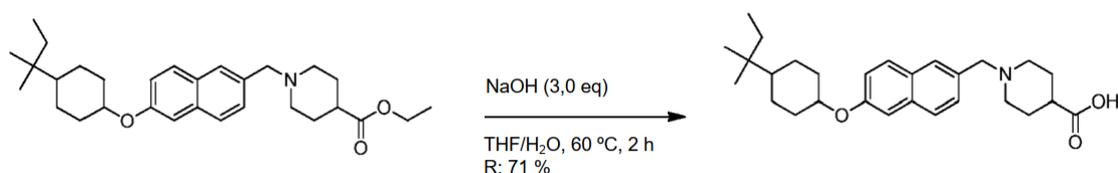
35 La preparación de 1-((6-((3-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 30 mg, sólido flojo, R: 40 %. IEN-EM (M+H)⁺: 410,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (mezcla de isómeros) δ: 7,70-7,62 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 4,79-4,76 (m, 0,6H), 4,46-4,38 (m, 0,4H), 4,11 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 3H), 1,89-1,67 (m, 7H), 1,57-1,34 (m, 3H), 1,25-1,23 (m, 4H), 0,97-0,88 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 151: ácido 1-((6-((3-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

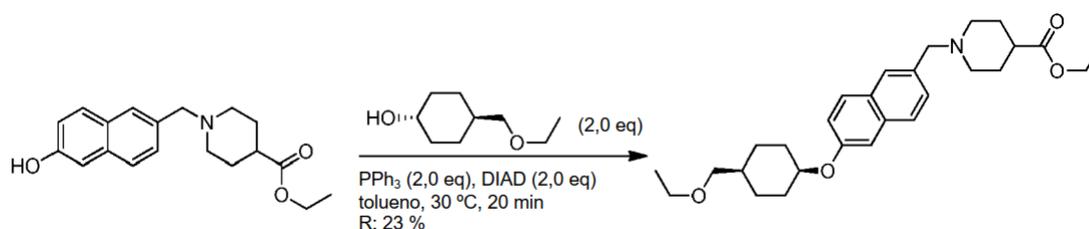
5 La preparación del ácido 1-((6-((3-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 10 mg, sólido de color blanco, R: 80 %. IEN-EM (M+H)⁺: 382,3, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (mezcla de isómeros) δ: 7,79-7,70 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 0,6H), 4,45-4,38 (m, 0,4H), 3,53 (s, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 3H), 1,85-1,39 (m, 9H), 1,30-1,23 (m, 1H), 1,06-0,97 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 152: 1-((6-((4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

15 La preparación de 1-((6-((4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 45 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 58 %. IEN-EM (M+H)⁺: 466,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75-7,65 (m, 3H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 4,70-4,68 (m, 0,6H), 4,30-4,23 (m, 0,4H), 4,13 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,52-1,50 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 9H), 0,83-0,77 (m, 12H).

Ejemplo de referencia 153: ácido 1-((6-((4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

25 La preparación del ácido 1-((6-((4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 30 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 71 %. IEN-EM (M+H)⁺: 438,2. HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (mezcla de isómeros) δ: 12,17 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 4,74-4,72 (m, 0,7H), 4,37-4,35 (m, 0,3H), 3,53 (s, 2H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,21-1,97 (m, 5H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,59-1,18 (m, 11H), 0,81-0,78 (m, 9H).

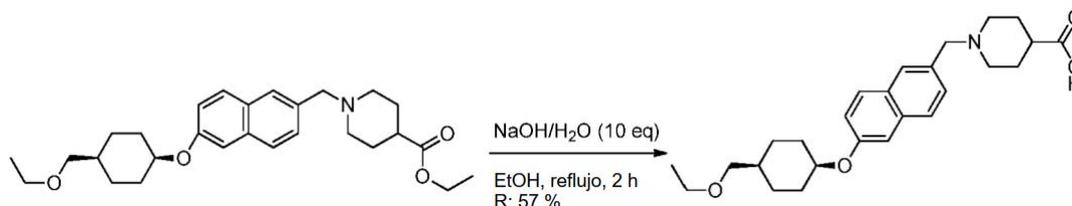
Ejemplo de referencia 154: 1-((6-((cis-4-(etoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

35 La preparación de 1-((6-((cis-4-(etoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 110 mg, en forma de un

aceite de color amarillo, rendimiento: 23 %. IEN-EM (M+H)⁺: 454,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,64 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,12 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,49 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 4H), 1,86-1,65 (m, 6H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 6H).

5

Ejemplo de referencia 155: ácido 1-((6-((cis-4-(etoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



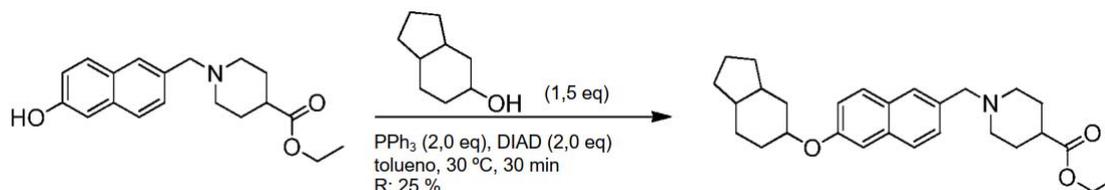
10

La preparación del ácido 1-((6-((cis-4-(etoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 45 mg, sólido de color amarillo, rendimiento: 57 %. IEN-EM (M+H)⁺: 426,2, HPLC: 95,42 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,20 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,73-4,72 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,41 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 4H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 7H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

15

Ejemplo de referencia 156: 1-((6-((octahidro-1H-inden-5-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

20

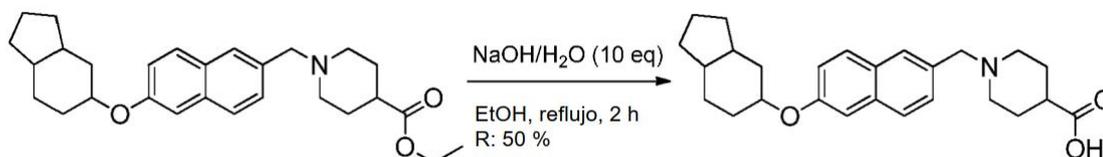


La preparación de 1-((6-((octahidro-1H-inden-5-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 170 mg, aceite de color amarillo, R: 25 %. IEN-EM (M+H)⁺: 436,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,65 (m, 3H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,61-4,55 (m, 0,4H), 4,37-4,30 (m, 0,6H), 4,13 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 8H), 1,82-1,58 (m, 12H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

25

Ejemplo de referencia 157: ácido 1-((6-((octahidro-1H-inden-5-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

30

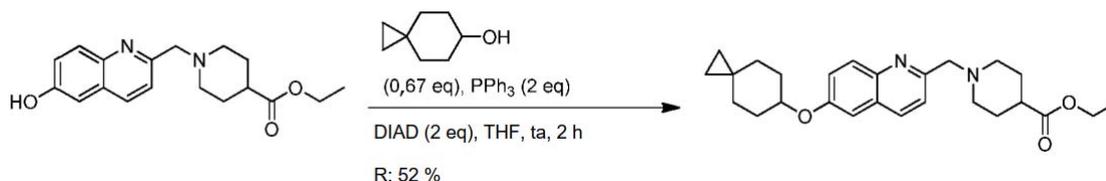


La preparación del ácido 1-((6-((octahidro-1H-inden-5-il)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 80 mg, un sólido de color amarillo claro, R: 50 %. IEN-EM (M+H)⁺: 408,3, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ: 7,81 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 4,61-4,57 (m, 0,4H), 4,38-4,36 (0,6H), 4,32 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,07-1,82 (m, 8H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,42-1,26 (m, 6H).

35

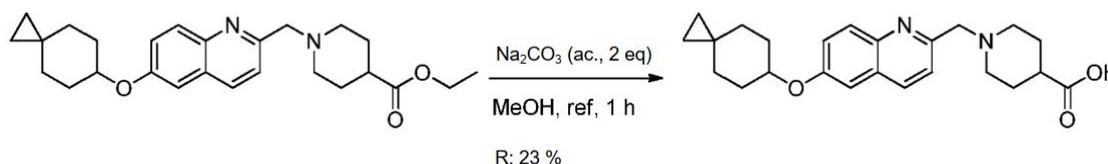
40

Ejemplo de referencia 158: 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



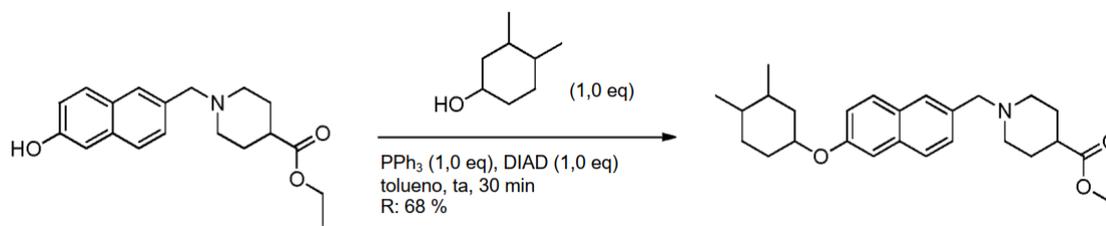
5 La preparación de 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-iloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 330 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 52 %. IEN-EM (M+H)⁺: 423,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,06 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,27-1,95 (m, 5H), 1,84-1,68 (m, 6H), 1,48-1,29 (m, 4H), 1,21-1,19 (m, 3H), 0,29-0,20 (m, 4H).

10 **Ejemplo de referencia 159: ácido 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-iloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



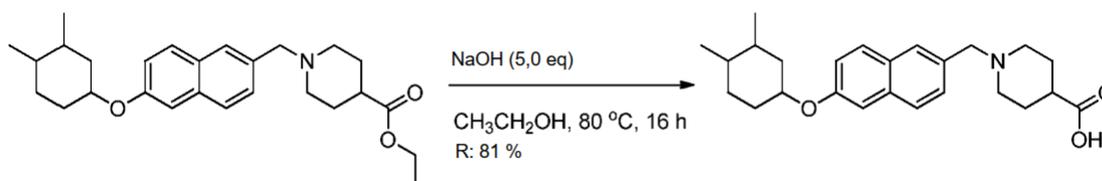
15 La preparación del ácido 1-((6-(espiro[2.5]octan-6-iloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 22 mg, un sólido de color blanco. Rendimiento: 23 %. IEN-EM (M+H)⁺: 395,2. HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,91 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,22-2,01 (m, 5H), 1,85-1,62 (m, 6H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,38-1,34 (m, 2H), 0,35-0,27 (m, 4H).

20 **Ejemplo de referencia 160: 1-((6-((3,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

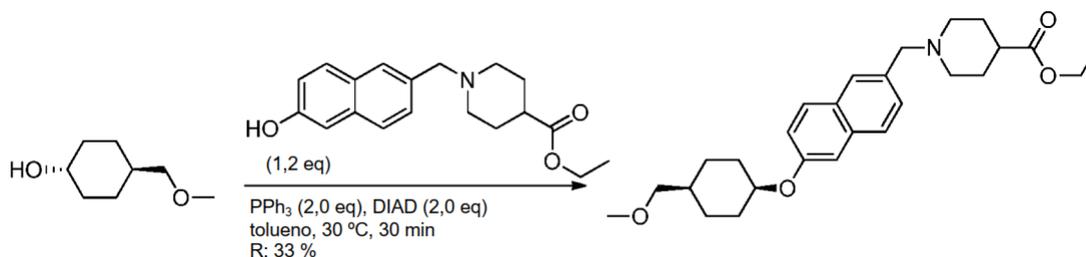


25 La preparación de 1-((6-((3,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 144 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 68 %. IEN-EM (M+H)⁺: 424,3.

30 **Ejemplo de referencia 161: ácido 1-((6-((3,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



35 La preparación del ácido 1-((6-((3,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 75 mg, en forma de un sólido de color amarillo, rendimiento: 81 %. IEN-EM (M+H)⁺: 396,3, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (mezcla de isómeros) δ: 12,05 (s, 1H), 7,89-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 0,6H), 4,66-4,62 (m, 0,1H), 4,44-4,40 (m, 0,3H), 3,54 (s, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,79-1,76 (m, 3H), 1,61-1,25 (m, 7H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 162: 1-((6-((cis-4-(metoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

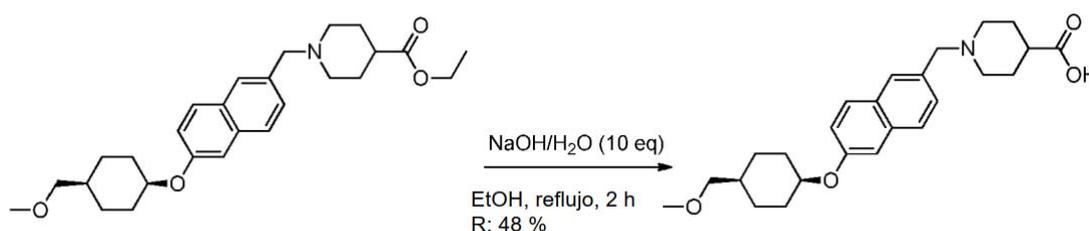
5

La preparación de 1-((6-((cis-4-(metoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 110 mg, en forma de un sólido de color amarillo, rendimiento: 33 %. IEN-EM (M+H)⁺: 440,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65-7,62 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,05 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 3H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 4H), 1,57-1,39 (m, 7H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

10

Ejemplo de referencia 163: ácido 1-((6-((cis-4-(metoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

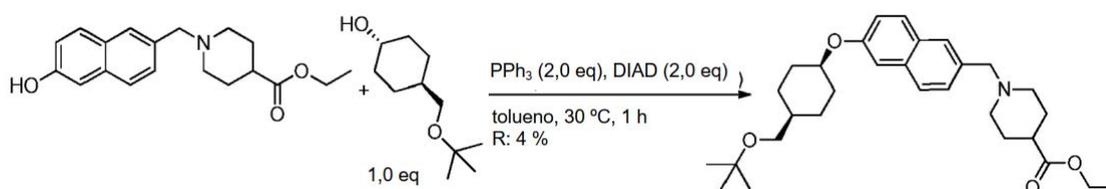
15



La preparación del ácido 1-((6-((cis-4-(metoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 50 mg en forma de un sólido de color amarillo, rendimiento: 50 %. IEN-EM (M+H)⁺: 412,2, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,67-7,63 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 5H), 1,42-1,36 (m, 2H).

20

25

Ejemplo de referencia 164: 1-((6-((cis-4-(terc-butoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

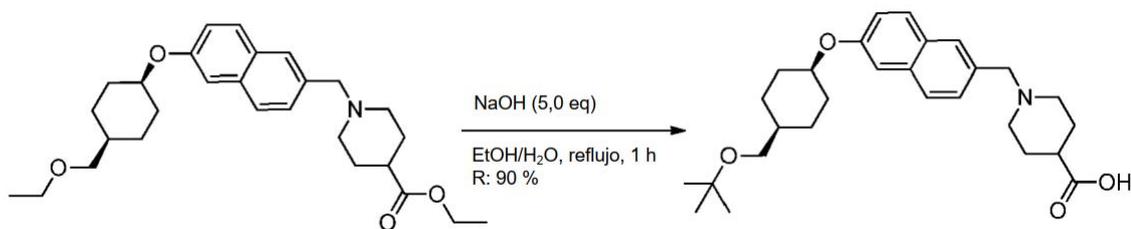
30

La preparación de 1-((6-((cis-4-(terc-butoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 20 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 4 %, IEN-EM (M+H)⁺: 482,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64-7,56 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,05 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,14 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,58-1,52 (m, 5H), 1,41-1,35 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

35

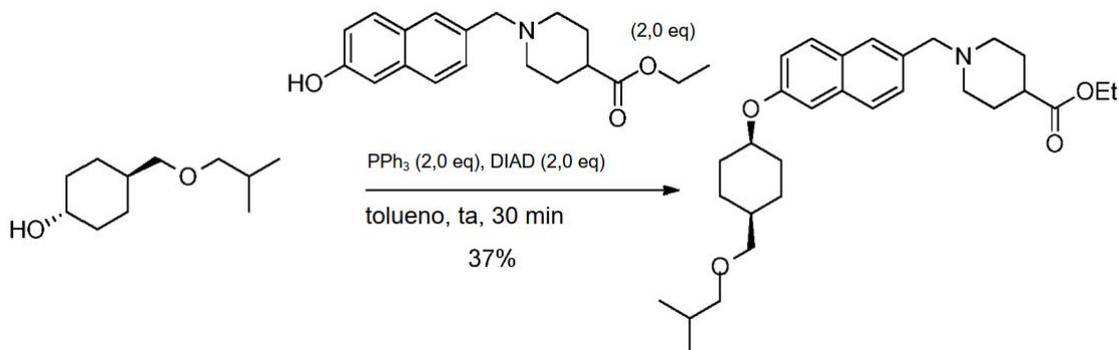
Ejemplo de referencia 165: ácido 1-((6-((cis-4-(terc-butoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

40



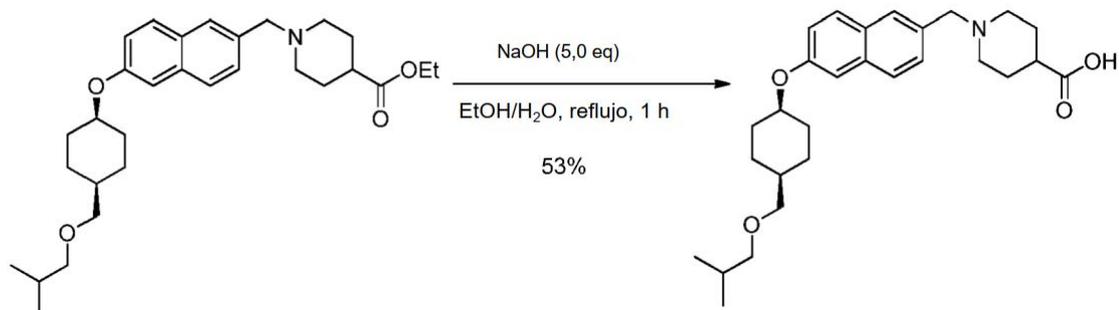
La preparación del ácido 1-((6-((cis-4-(*tert*-butoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 17 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 90 %, IEN-EM (M+H)⁺: 454,2, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 5H), 1,39-1,18 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).

10 **Ejemplo de referencia 166: 1-((6-((cis-4-(isobutoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

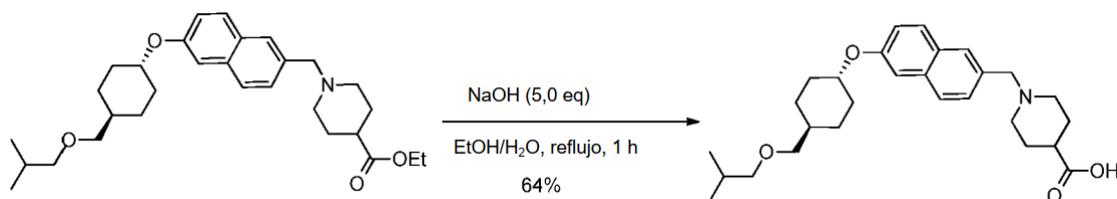


15 La preparación de 1-((6-((cis-4-(isobutoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 190 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 37 %. IEN-EM (M+H)⁺: 482,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,64 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 4H), 1,88-1,78 (m, 6H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,31-1,22 (m, 6H), 0,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

20 **Ejemplo de referencia 167: ácido 1-((6-((cis-4-(isobutoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

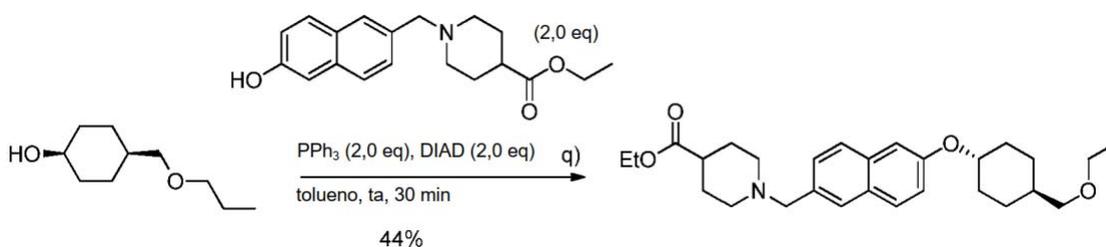


25 La preparación del ácido 1-((6-((cis-4-(isobutoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 94 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 53 %. IEN-EM (M+H)⁺: 454,1, HPLC: 98,62 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,27-3,20 (m, 3H), 3,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 3H), 1,67-1,51 (m, 6H), 1,44-1,34 (m, 2H), 0,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).



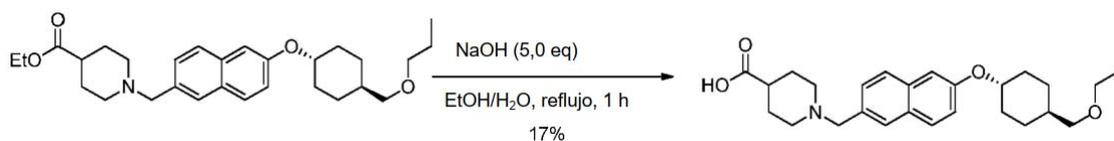
La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-(isobutoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 30 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 64 %. IEN-EM (M+H)⁺: 454,1, HPLC: 99,28 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,78-7,71 (m, 3H), 7,40 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 3H), 3,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 6H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 2H), 0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

10 **Ejemplo de referencia 172: 1-((6-((trans-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



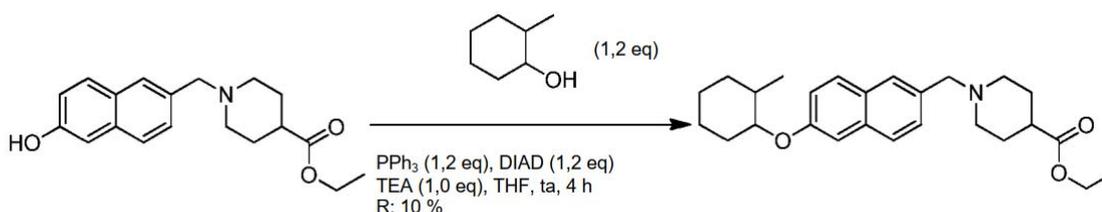
15 La preparación de 1-((6-((trans-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 190 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 44 %. IEN-EM (M+H)⁺: 468,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70-7,64 (m, 3H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 3H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 4H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,31-1,17 (m, 10H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20 **Ejemplo de referencia 173: ácido 1-((6-((trans-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



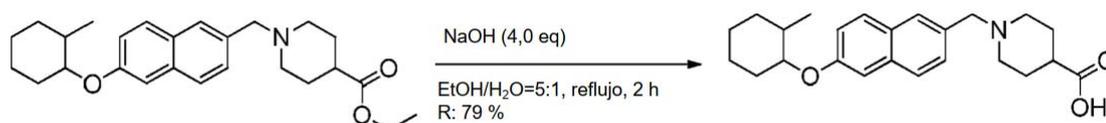
25 La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 30 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 17 %. IEN-EM (M+H)⁺: 440,1, HPLC: 97,18 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,81 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 3H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

35 **Ejemplo de referencia 174: 1-((6-((2-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



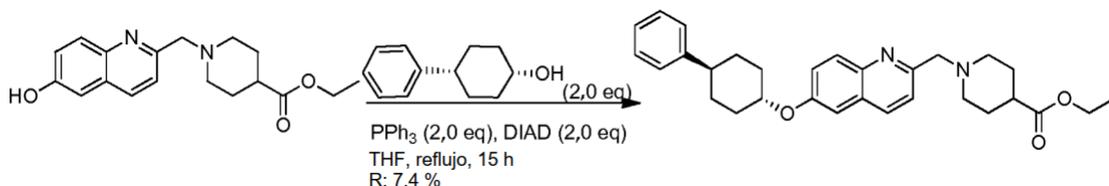
La preparación de 1-((6-((2-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 61 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 10 %. IEN-EM (M+H)⁺: 410,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (mezcla de isómeros) δ: 7,76 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,48-4,46 (m, 0,6H), 4,28-4,25 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 0,4H), 3,44-3,31 (m, 2H), 2,91-2,65 (m, 2H), 2,24-2,03 (m, 5H), 1,88-1,32 (m, 7H), 1,24-1,17 (m, 5H), 0,99-0,88 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 175: ácido 1-((6-((2-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



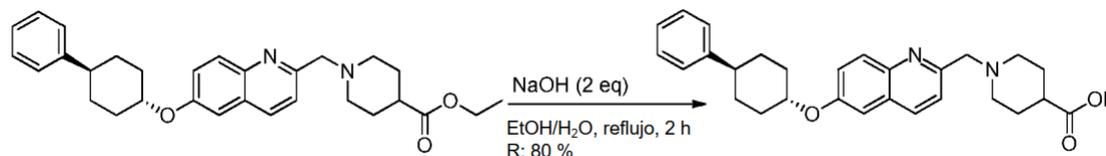
La preparación de 1-((6-((2-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 45 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 79 %. IEN-EM: 382,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (mezcla de isómeros) δ: 7,82 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 0,6H), 3,93-3,87 (m, 0,4H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,18-1,90 (m, 3H), 1,80-1,15 (m, 12H), 0,92-0,88 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 176: 1-((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



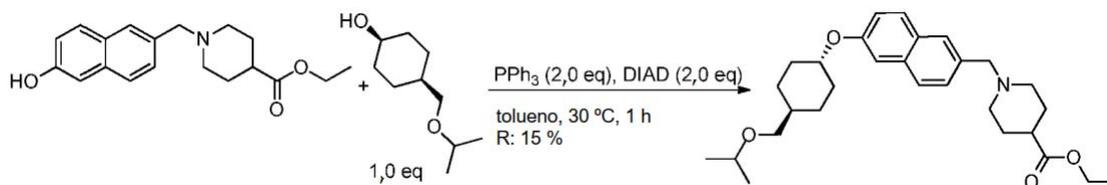
La preparación de 1-((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 35 mg, un aceite de color amarillo. Rendimiento: 7,4 %, IEN-EM (M+H)⁺: 473,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 3H), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 5H), 1,69-1,64 (m, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 177: ácido 1-((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



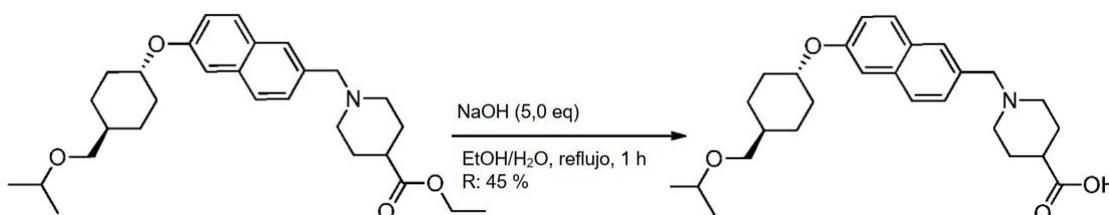
La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 20 mg, un aceite de color amarillo. Rendimiento: 80 %, IEN-EM (M+H)⁺: 445,2, 1HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,40-2,27 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 178: 1-((6-((trans-4-(isopropoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



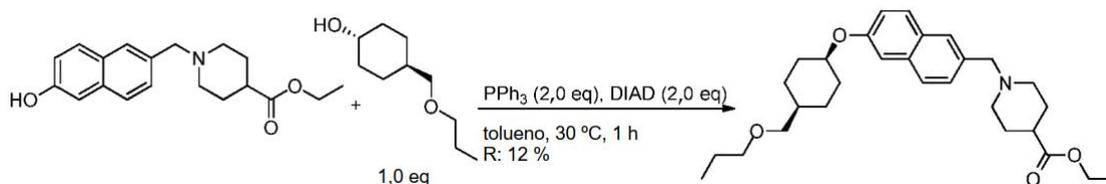
La preparación de 1-((6-((trans-4-(isopropoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 80 mg, aceite de color amarillo, R: 15 %, IEN-EM (M+H)⁺: 468,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,64 (m, 3H), 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,14 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,28 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,97-1,74 (m, 8H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

10 **Ejemplo de referencia 179: ácido 1-((6-((trans-4-(isopropoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



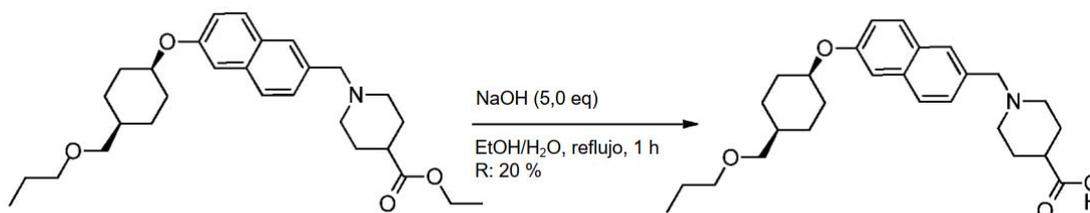
15 La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-(isopropoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 18 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 45 %, IEN-EM (M+H)⁺: 440,2, HPLC: 96,86 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,18-1,06 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,81-0,75 (m, 1H).

20 **Ejemplo de referencia 180: 1-((6-((cis-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



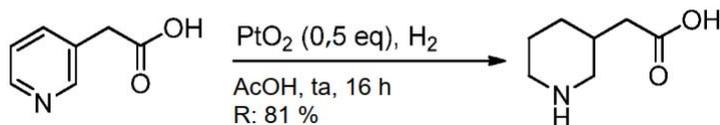
25 La preparación de 1-((6-((cis-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 80 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 12 %, IEN-EM (M+H)⁺: 468,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64-7,58 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,56-4,54 (m, 1H), 3,99 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,77-1,58 (m, 6H), 1,53-1,45 (m, 5H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

30 **Ejemplo de referencia 181: ácido 1-((6-((cis-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



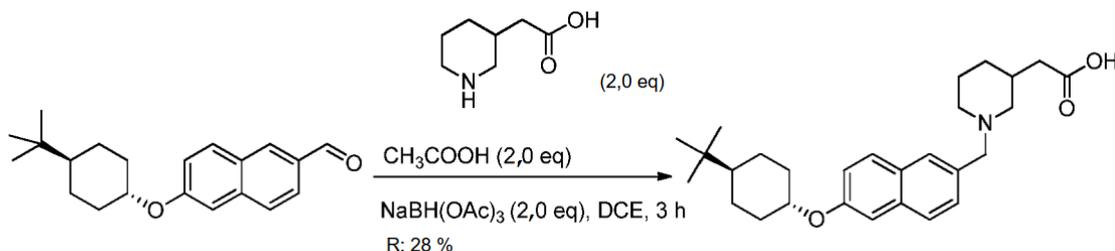
La preparación del ácido 1-((6-((cis-4-(propoximetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 15 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 20 %, IEN-EM (M+H)⁺: 440,2, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,83 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,36 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,04-3,02 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,08-1,87 (m, 6H), 1,65-1,35 (m, 10H), 1,19-1,17 (m, 1H), 0,83 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 182: Ácido 2-(piperidin-3-il)acético



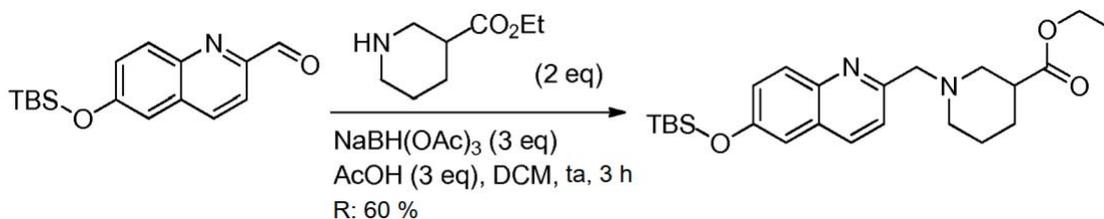
A una solución de ácido 2-(piridin-3-il)acético (274 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq) en AcOH (2 ml) se añadió PtO₂ (226 mg, 1,0 mmol, 0,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo H₂. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar ácido 2-(piperidin-3-il)acético en forma de un sólido de color amarillo claro (300 mg, R: 81 %). IEN-EM (M+H)⁺: 143,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,34-3,31 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,24-1,22 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 183: ácido 2-(1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético



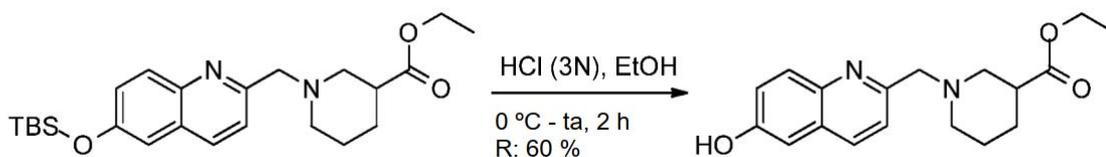
La preparación del ácido 2-(1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético fue igual que la del ácido 1-((2-(trans-4-*tert*-butilciclohexil)oxi)quinolin-6-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 30 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 28 %. IEN-EM (M+H)⁺: 438,1. HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 5H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 3H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,83 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 184: 1-((6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo



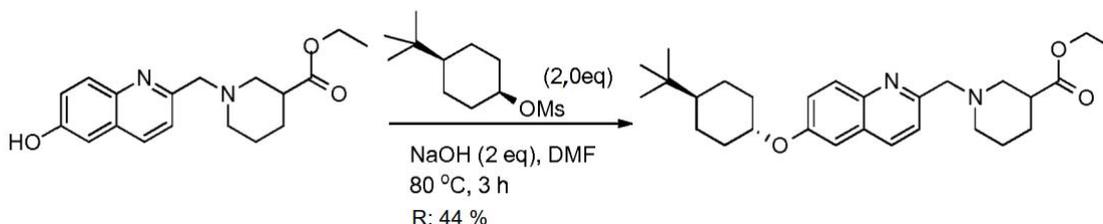
La preparación de 1-((6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo, 270 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 60 %, IEN-EM (M+H)⁺: 429,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,01-3,00 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,74-1,51 (m, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 185: 1-((6-hidroxiquinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo



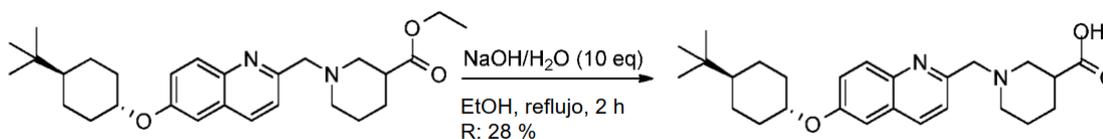
5 A una solución de 1-((6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo (240 mg, 0,56 mmol,) en EtOH (30 ml) se le añadió HCl (3 N, 1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sat. y el disolvente orgánico se retiró. Después la mezcla se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 1-((6-hidroxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco, 120 mg, R: 60 %, IEN-EM (M+H)⁺: 315,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,09 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 3,90 (ABq, J = 21,6, 13,6 Hz, 2H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 **Ejemplo de referencia 186: 1-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo**



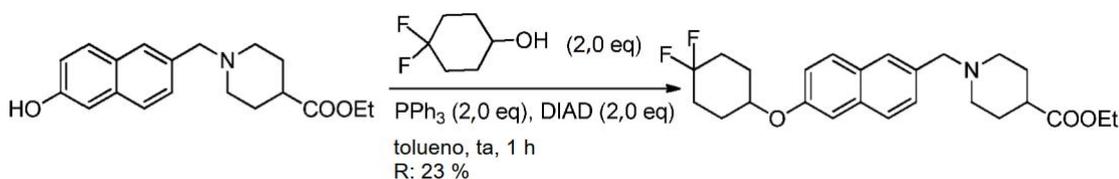
20 La preparación de 1-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo fue igual que la del 2-Bromo-6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexil)oxi)naftaleno, 58 mg en forma de un aceite de color amarillo, R: 44 %. IEN-EM (M+H)⁺: 453,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,38-8,35 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,14 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 3H), 2,29-1,91 (m, 7H), 1,63-1,46 (m, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,09 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

25 **Ejemplo de referencia 187: ácido 1-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxílico**



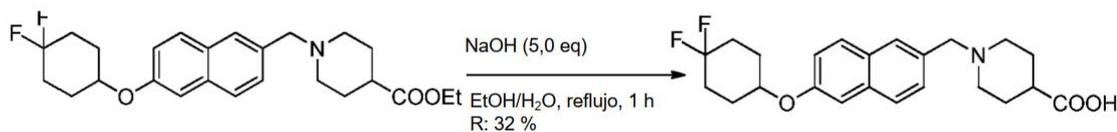
30 La preparación del ácido 1-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((*cis*-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 20 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 28 %. IEN-EM (M+H)⁺: 425,3, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 6H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,24-1,12 (m, 4H), 1,06-1,00 (m, 1H), 0,82 (s, 9H).

40 **Ejemplo de referencia 188: 1-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



La preparación de 1-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 50 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 23 %. IEN-EM (M+H)⁺: 432,1.

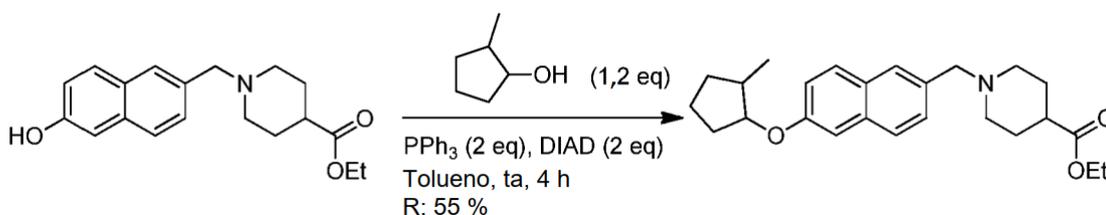
5 **Ejemplo de referencia 189: ácido 1-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



10 La preparación del ácido 1-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 15 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 32 %. IEN-EM (M+H)⁺: 404,1, HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 4H), 2,06-1,94 (m, 8H).

15

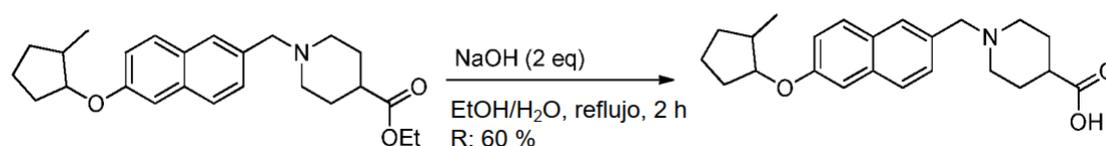
Ejemplo de referencia 190: 1-((6-((2-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



20 La preparación de 1-((6-((2-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 220 mg, as un aceite incoloro, R: 55 %. IEN-EM (M+H)⁺: 396,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,69-7,63 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 0,6H), 4,40-4,36 (m, 0,4H), 4,12 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,15-1,98 (m, 4H), 1,93-1,76 (m, 7H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 5H), 1,11-1,08 (m, 3H).

25

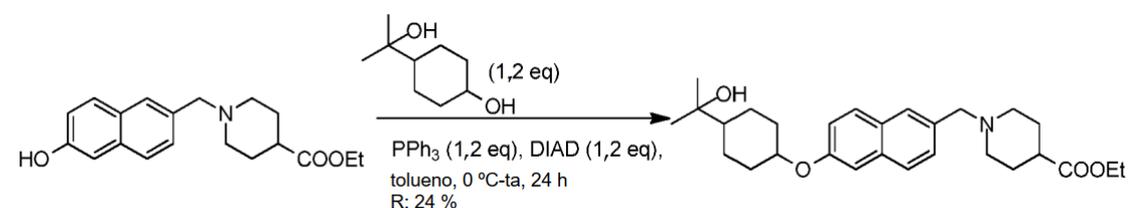
Ejemplo de referencia 191: ácido 1-((6-((2-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



30 La preparación del ácido 1-((6-((2-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 80 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 60 %. IEN-EM (M+H)⁺: 368,2, HPLC: 97,19 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 4,91-4,89 (m, 0,6H), 4,49-4,47 (m, 0,4H), 4,44 (s, 2H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,22-3,05 (m, 2H), 2,86-2,43 (m, 1H), 2,26-1,99 (m, 5H), 1,90-1,58 (m, 5,5H), 1,35-1,30 (m, 0,5H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

35

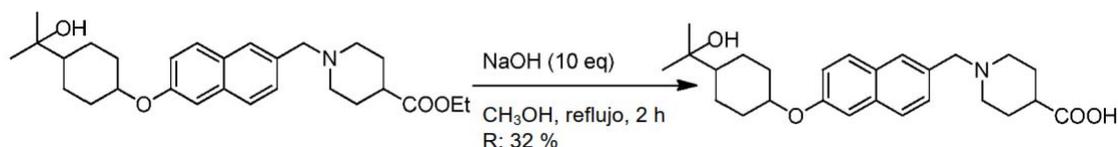
Ejemplo de referencia 192: 1-((6-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



40

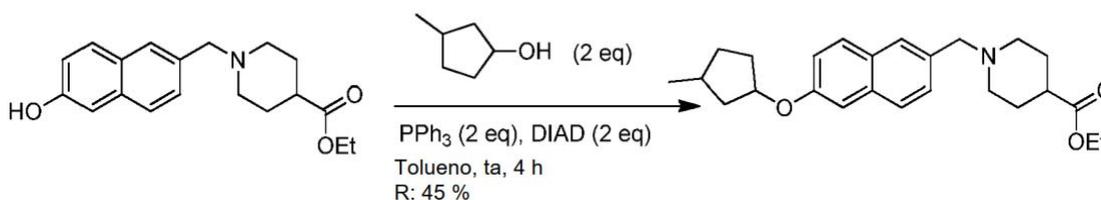
La preparación de 1-((6-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo. 170 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 24 %. IEN-EM (M+H)⁺: 454,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,12 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 3H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,86-1,76 (m, 5H), 1,49-1,29 (m, 3H), 1,27-1,22 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 193: ácido 1-((6-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



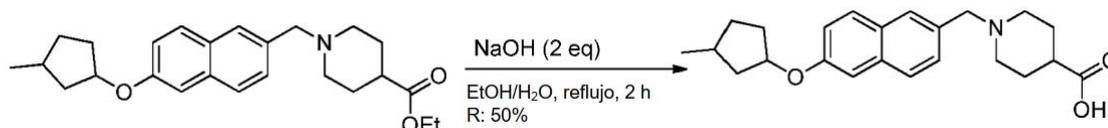
La preparación del ácido 1-((6-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 40 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 32 %. IEN-EM (M+H)⁺: 426,2, HPLC: 98,86 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 3H), 1,93-1,79 (m, 6H), 1,33-1,21 (m, 6H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 194: 1-((6-((3-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



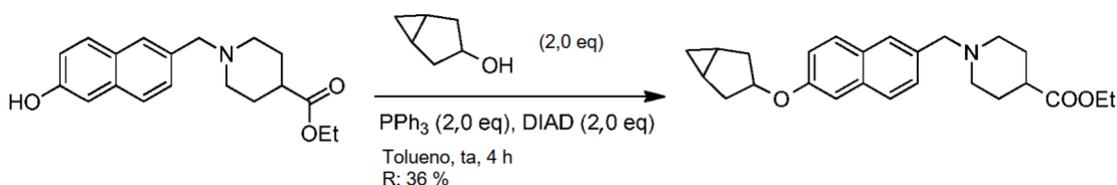
La preparación de 1-((6-((3-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo. 180 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 45 %. IEN-EM (M+H)⁺: 396,2.

Ejemplo de referencia 195: ácido 1-((6-((3-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



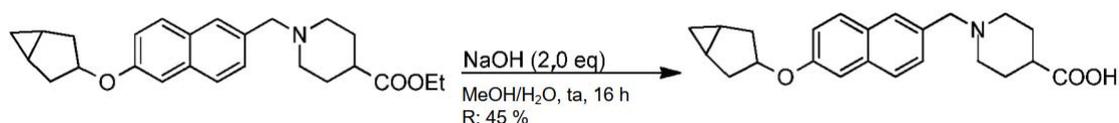
La preparación del ácido 1-((6-((3-metilciclopentil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 60 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 50 %. IEN-EM (M+H)⁺: 368,2, HPLC: 95,36 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 7H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 1,12-1,06 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 196: 1-((6-((biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



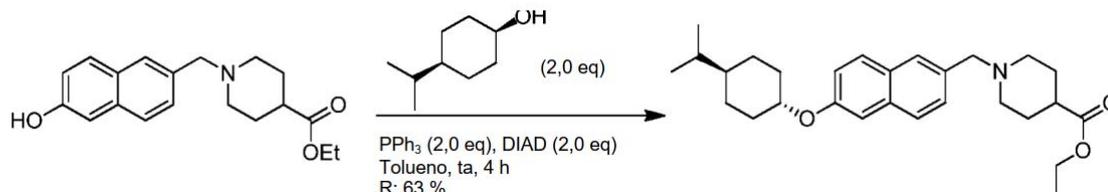
La preparación de 1-((6-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo. 90 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 36 %. IEN-EM (M+H)⁺: 394,2. ¹H MR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68-7,63 (m, 3H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,09-7,07(m, 2H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H) 2,46-2,41 (m, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,40-1,38 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,51-0,46 (m, 1H), 0,13-0,10 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 197: ácido 1-((6-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



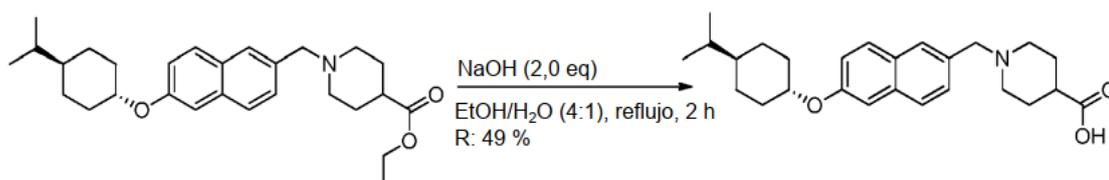
La preparación del ácido 1-((6-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 40 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 45 %. IEN-EM (M+H)⁺: 366,2. HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 2H), 2,84-2,58 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,40-1,39 (m, 2H), 0,51-0,46 (m, 1H), 0,20-0,17 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 198: 1-((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



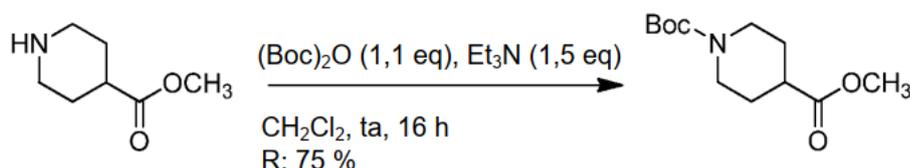
La preparación de 1-((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo. 275 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 63 %. IEN-EM (M+H)⁺: 438,3.

Ejemplo de referencia 199: ácido 1-((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



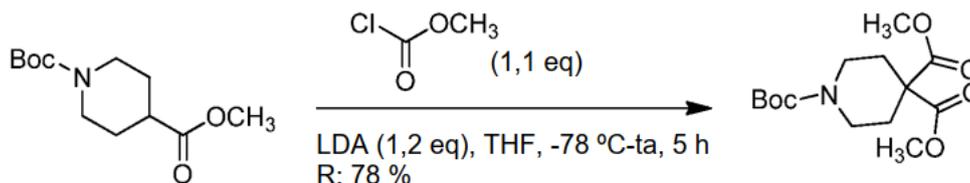
La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 60 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 49 %. IEN-EM (M+H-56)⁺: 410,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,42-4,39 (m, 3H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,26-1,64 (m, 8H), 1,53-1,06 (m, 6H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo de referencia 200: 1-*terc*-butil 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato



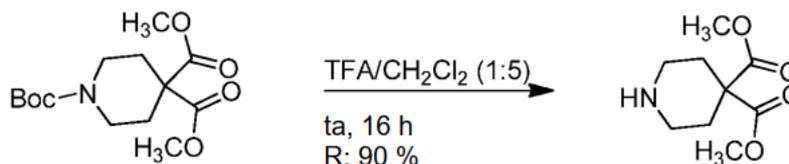
A una solución de piperidin-4-carboxilato de metilo (3,0 g, 21,0 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (70 ml) se le añadieron Et₃N (3,18 g, 31,5 mmol, 1,5 eq) y (Boc)₂O (5,04 g, 23,1 mmol, 1,1 eq). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de concentrarse, el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1) para proporcionar 1-*tert*-butil 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato en forma de una goma incolora (3,8 g, R: 75 %). IEN-EM (M+H)⁺: 244,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,03-4,00 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 201: 1-*tert*-butil 4,4-dimetil piperidin-1,4,4-tricarboxilato



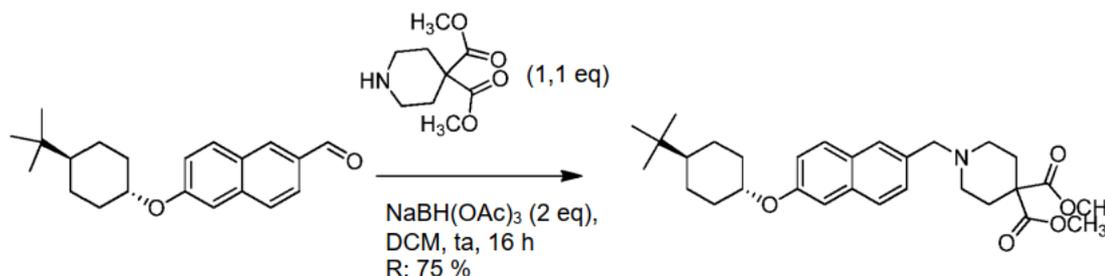
A una solución de 1-*tert*-butil 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato (1,3 g, 5,35 mmol, 1,0 eq) en THF seco (35 ml) se le añadió LDA (2N, 3,25 ml, 6,42 mmol, 1,2 eq) gota a gota a -78 °C en N₂. Después la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Después se añadió carbonocloridato de metilo (0,55 g, 5,89 mmol, 1,1 eq) gota a gota a esta mezcla. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente lentamente durante 4 h. Una solución saturada de NH₄Cl se añadió a esta mezcla, se extrajo con EtOAc (75 ml, 2 veces), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-*tert*-butil 4,4-dimetil piperidin-1,4,4-tricarboxilato en forma de un aceite de color amarillo (1,25 g, R: 78 %).

Ejemplo de referencia 202: piperidin-4,4-dicarboxilato de dimetilo



A una solución de piperidin-4,4-dicarboxilato de dimetilo (1,2 g, 3,98 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (30,0 ml) se le añadió cuidadosamente TFA (6,0 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró para proporcionar el producto en bruto piperidin-4,4-dicarboxilato de dimetilo en forma de un aceite de color amarillo (0,72 g, R: 90 %), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM (M+H)⁺: 202,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (s, 6H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 4H), 1,26-1,19 (m, 2H).

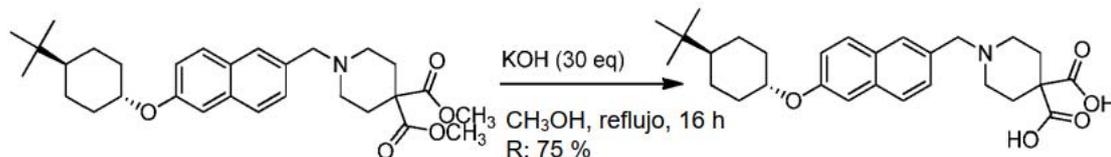
Ejemplo de referencia 203: 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4,4-dicarboxilato de dimetilo



La preparación de 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4,4-dicarboxilato de dimetilo fue igual que la del 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo. 180 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 75 %. IEN-EM (M+H)⁺:496,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 2,48-2,45 (m, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

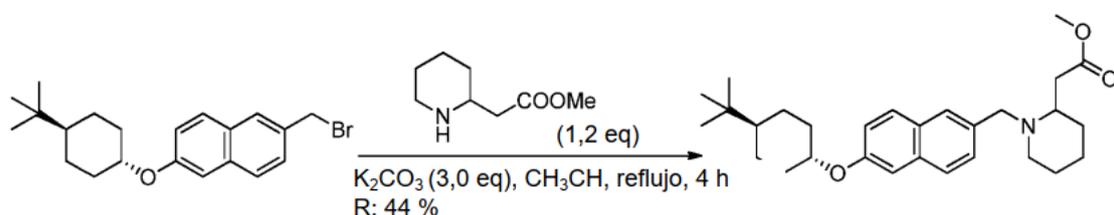
Ejemplo de referencia 204: ácido 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4,4-

dicarboxílico



- 5 La preparación del ácido 1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4,4-dicarboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 120 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 75 %. IEN-EM (M+H)⁺: 468,3, HPLC: 99,33 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,82-7,77 (m, 3H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,11-2,79 (m, 4H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,36-1,07 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

10

Ejemplo de referencia 205: 2-(1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-2-il)acetato de metilo

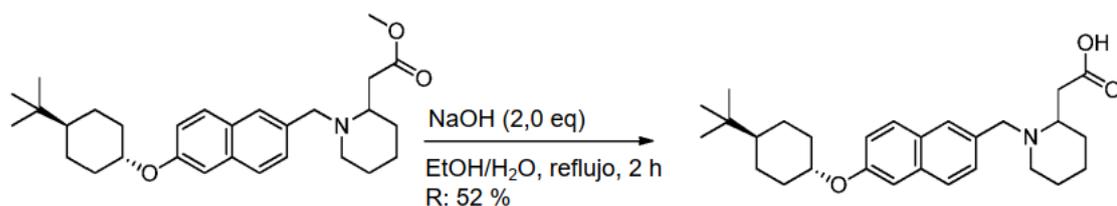
15

- La preparación de 2-(1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-2-il)acetato de metilo fue igual que la del 2-(((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)-2-metilpropanoato de metilo. 100 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 44 %. IEN-EM (M+H)⁺: 452,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 3H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

20

Ejemplo de referencia 206: ácido 2-(1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-2-il)acético

25

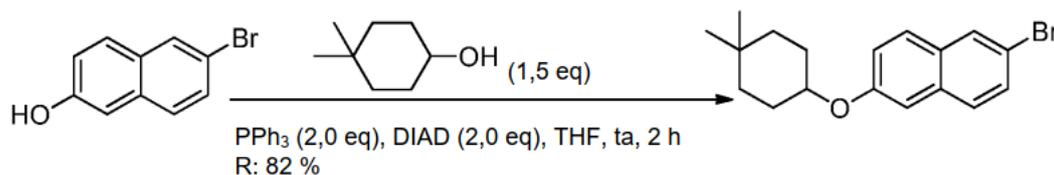


- La preparación del ácido 2-(1-((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-2-il)acético fue igual que la del ácido 2-(((6-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)-2-metilpropanoico. 36 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 52 %. IEN-EM (M+H)⁺: 438,3, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 3H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 5H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H), 1,05-0,96 (m, 1H), 0,80 (s, 9H).

30

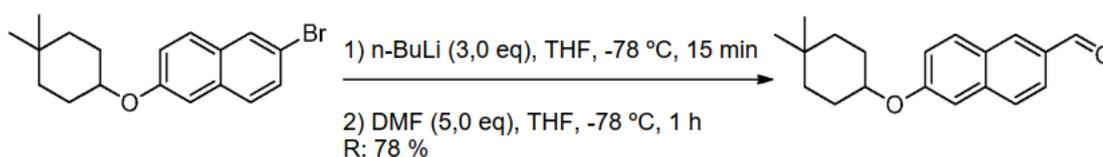
Ejemplo de referencia 207: 2-bromo-6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftaleno

35



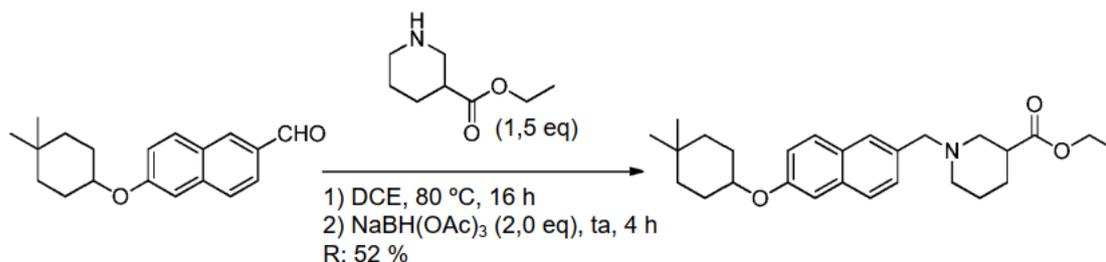
La preparación de 2-bromo-6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftaleno fue igual que la del 2-bromo-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftaleno. 6,27 g, en forma de un sólido de color blanco, R: 82 %. IEN-EM (M+H)⁺: 333,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 208: 6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído



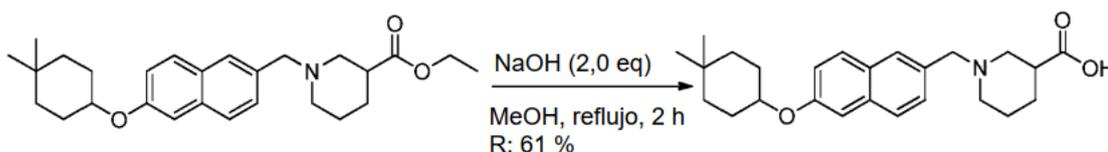
La preparación de 6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído fue igual que la del 2-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-carbaldehído. 2,7 g, en forma de un sólido de color amarillo, R: 78 %. IEN-EM (M+H)⁺: 283,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 209: 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo



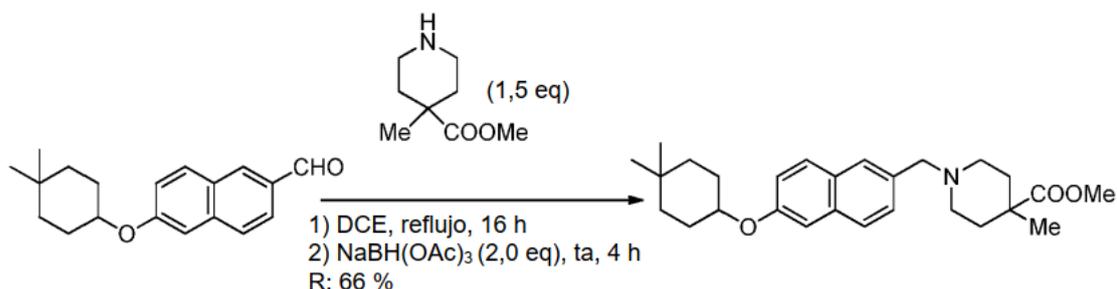
La preparación de 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo. 140 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 52 %. IEN-EM (M+H)⁺: 424,3.

Ejemplo de referencia 210: ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-carboxílico



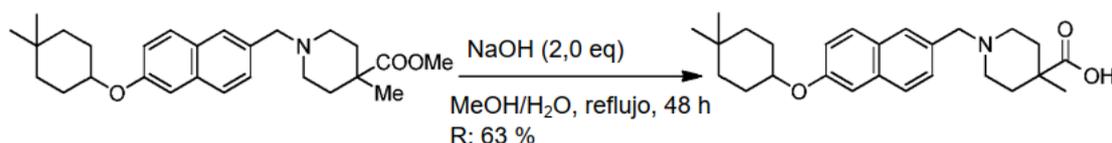
La preparación del ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-carboxílico fue igual que la del ácido 2-(((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)-2-metilpropanoico. 80 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 61 %. IEN-EM (M+H)⁺: 396,2, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,41-4,35 (m, 3H), 3,59-3,38 (m, 2H), 2,96-2,73 (m, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,90-1,58 (m, 7H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 211: 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo



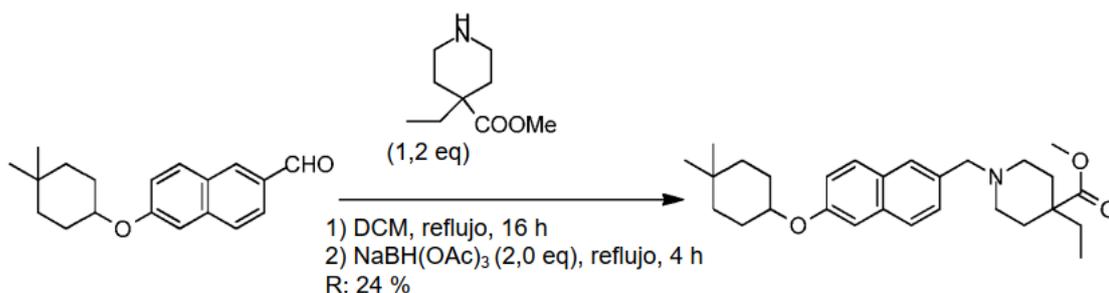
5 La preparación de 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo fue igual que la del 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo. 187 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 66 %. IEN-EM (M+H)⁺: 424,2.

10 **Ejemplo de referencia 212: ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico**



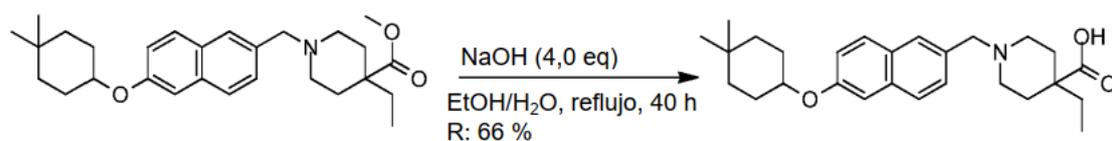
15 La preparación del ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 2-(((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)-2-metilpropanoico. 90 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 63 %. IEN-EM (M+H)⁺: 410,2, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,80 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,25-2,04 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

20 **Ejemplo de referencia 213: 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo**



25 La preparación de 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo fue igual que la del 1-((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo. 50 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 24 %. IEN-EM (M+H)⁺: 438,3.

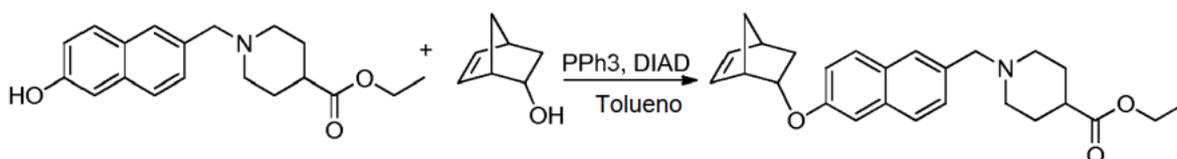
30 **Ejemplo de referencia 214: ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-etilpiperidin-4-carboxílico**



La preparación del ácido 1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-etilpiperidin-4-carboxílico fue igual que

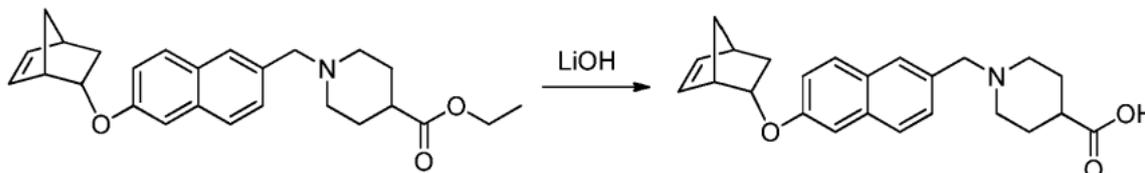
la del ácido 2-(((6-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)-2-metilpropanoico. 31 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 66 %. IEN-EM (M+H)⁺: 424,3, HPLC: 100,00 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,68-1,43 (m, 8H), 1,29-1,18 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 215: éster etílico del ácido 1-[6-(Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-iloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico



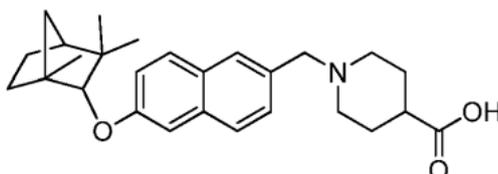
Se añadió trifenilfosfina a una solución de éster etílico del ácido 1-(6-Hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico (0,4319 g, 0,001378 mol) y biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (0,243 g, 0,00220 mol) en tolueno (0,881 ml, 0,00827 mol) y la mezcla se agitó durante varios minutos. Después se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,434 ml, 0,00220 mol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción después se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua, después salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 % en heptanos) para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 8 %. IEN-EM (M+H)⁺: 406,2.

Ejemplo de referencia 216: ácido 1-[6-(Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-iloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

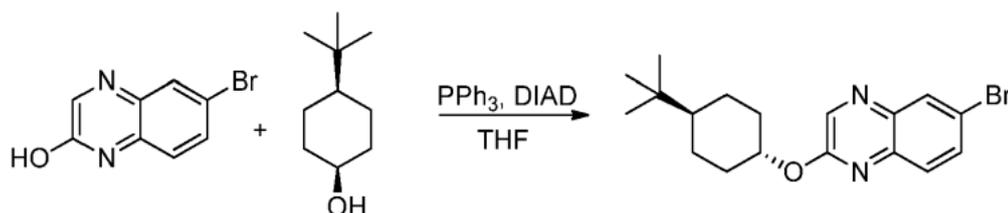


Una solución de 2 M de hidróxido de litio, monohidrato en agua (0,5 ml, 1 mmol) se añadió a una solución de éster etílico del ácido 1-[6-(Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-iloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico (0,047 g, 0,12 mmol) en THF y metanol (1,00 ml, 24,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró después a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con 1 M de HCl en agua (3 ml, 3 mmol). Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado en forma de una sal de TFA. IEN-EM (M+H)⁺: 378,3 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,18 - 1,37 (m, 1 H) 1,53 - 1,60 (m, 1 H) 1,64 - 1,70 (m, 1 H) 1,79 - 1,96 (m, 4 H) 2,21 - 2,31 (m, 2 H) 2,60 - 2,69 (m, 1 H) 2,92 - 2,97 (m, 1 H) 3,05 - 3,12 (m, 2 H) 3,56 - 3,64 (m, 2 H) 4,44 - 4,50 (m, 3 H) 6,12 - 6,16 (m, 1 H) 6,36 - 6,41 (m, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 1 H) 7,26 - 7,29 (m, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H) 7,93 - 7,96 (m, 1 H)

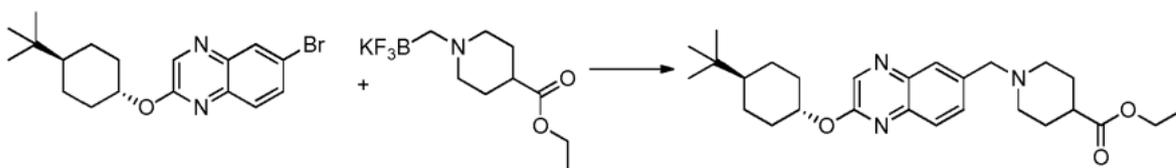
Ejemplo de referencia 217: ácido 1-[6-(1,3,3-Trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico



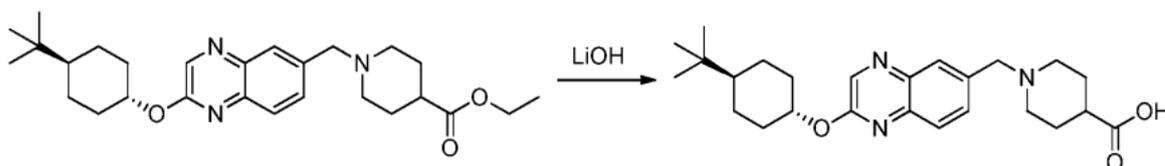
Se sintetizó ácido 1-[6-(1,3,3-Trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico en forma de ácido 1-[6-(Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-iloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico usando éster etílico del ácido 1-(6-Hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico (0,4510 g, 0,001439 mol). IEN-EM (M+H)⁺: 422,4 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,95 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,13 (s, 3 H) 1,21 - 1,34 (m, 2 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 1,78 - 1,92 (m, 5 H) 2,01 - 2,10 (m, 1 H) 2,21 - 2,30 (m, 2 H) 2,59 - 2,69 (m, 1 H) 3,04 - 3,15 (m, 2 H) 3,56 - 3,63 (m, 2 H) 4,28 - 4,32 (m, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 5,50 (s, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,23 - 7,26 (m, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 7,92 - 7,94 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 218: 6-Bromo-2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalina

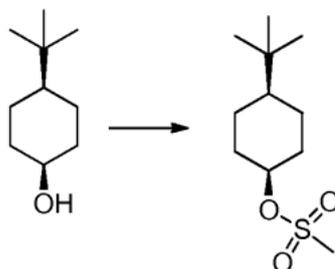
5 Se añadió trifetilfosfina (0,6988 g, 0,002664 mol) a una solución de 6-bromo-quinoxalina-2-ol (0,4283 g, 0,001903 mol) y (1*s*,4*s*)-4-(*terc*-butil)ciclohexanol (0,4164 g, 0,002664 mol) en tetrahidrofurano (20 ml, 0,2 mol). La mezcla se enfrió en un baño de agua y hielo y se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,5246 ml, 0,002664 mol) lentamente. La mezcla se agitó durante 96 horas, dejando alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
10 después se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua, después salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 24 g de SiO₂; 0-20 % de acetato de etilo en eluyente heptano) para proporcionar el compuesto del título. IEN-EM (M+H⁺): 365

15 Ejemplo de referencia 219: éster etílico del ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

20 Se añadieron 6-bromo-2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalina (0,2879 g, 0,0007925 mol), ((4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)metil) trifluoroborato de potasio (0,4392 g, 0,001585 mol), acetato de paladio (0,01068 g, 4,755E-5 mol) 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil (0,06800 g, 0,0001426 mol) y carbonato de cesio (0,7746 g, 0,002377 mol) a un vial tapado de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética. El vial se desgasificó y se purgó con argón. Se añadieron tetrahidrofurano (7,713 ml, 0,09510mol) y agua (1,142 ml, 0,06340 mol) y la mezcla de reacción se desgasificó, se purgó con argón, después se agitó a 60 °C durante 24
25 horas. Se añadieron 1 eq. adicional de ((4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)metil)trifluoroborato de potasio; 0,03 eq. de acetato de paladio; 0,09 eq. de 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo y 1,5 eq. de carbonato de cesios. La mezcla se desgasificó, se lavó abundantemente con argón y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, después salmuera. Las
30 capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 24g SiO₂; 0-10 % MeOH en cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto del título. IEN-EM (M+H⁺): 454,1

35 Ejemplo de referencia 220: ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

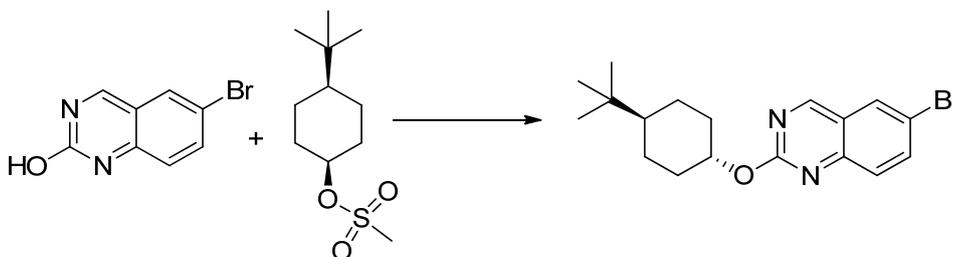
A una solución de éster etílico del ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico (0,2255 g, 0,4971 mmol) en tetrahidrofurano (6,00 ml, 74,0 mmol) y metanol (2,00 ml, 49,4 mmol) se le añadieron
40 2,00 ml de solución 2 M de hidróxido de litio monohidrato en agua (4,00 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA. IEN-EM (M+H⁺): 426,34. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,95 (s, 9 H) 1,12 - 1,23 (m, 1 H) 1,24 - 1,37 (m, 2 H) 1,47 - 1,61 (m, 2 H) 1,80 - 2,01 (m, 3 H) 2,22 - 2,38 (m, 4 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H) 4,54 (s a, 2 H) 5,15 - 5,25 (m, 1 H) 7,82 (dd, J = 8,66, 2,13 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 221: éster 4-*terc*-butil-ciclohexílico del ácido metanosulfónico

5

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,840 ml, 36,70 mmol) gota a gota a una solución de (1*s*,4*s*)-4-(*terc*-butil)ciclohexanol (5,120 g, 32,76 mmol) y trietilamina (5,115 ml, 36,70 mmol) en cloruro de metileno (42,00 ml, 655,3 mmol) a 0 °C. Se observó la formación de un precipitado objetivo. La solución se agitó durante la noche, dejando llegar a temperatura ambiente. La suspensión resultante se lavó sucesivamente con ácido cítrico (5 % en agua), solución acuosa de bicarbonato de sodio y después agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

10

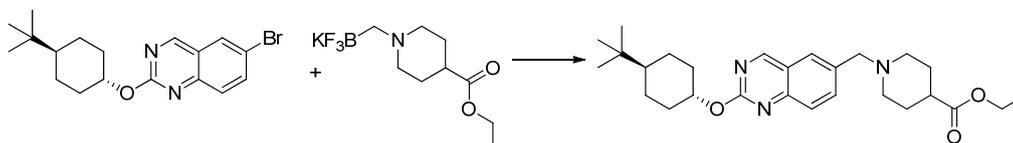
Ejemplo de referencia 222: 6-Bromo-2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinazolina

15

Se añadió carbonato de cesio (3,1308 g, 9,6089 mmol) a una mezcla de 6-bromoquinazolin-2-ol (1,0812 g, 4,8044 mmol) en alcohol *terc*-butílico (15 ml, 160 mmol), tolueno (25 ml, 230 mmol) y 2-butanona (10 ml, 100 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 1 hora en un tubo sellado, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió éster 4-*terc*-butil-ciclohexílico del ácido metanosulfónico (2,2519 g, 9,6089 mmol). La reacción se calentó después a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 80 g de SiO₂; EtOAc al 0-40 % en eluyente de heptano) para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 20 %. IEN-EM (M+H⁺): 365,1

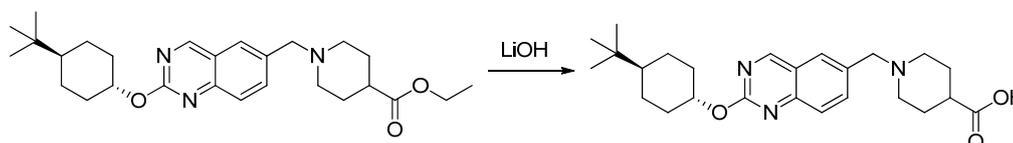
20

25

Ejemplo de referencia 223: éster etílico del ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinazolin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

30

Se sintetizó éster etílico del ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinazolin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico de modo similar al éster etílico del ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico. IEN-EM (M+H⁺): 454,1

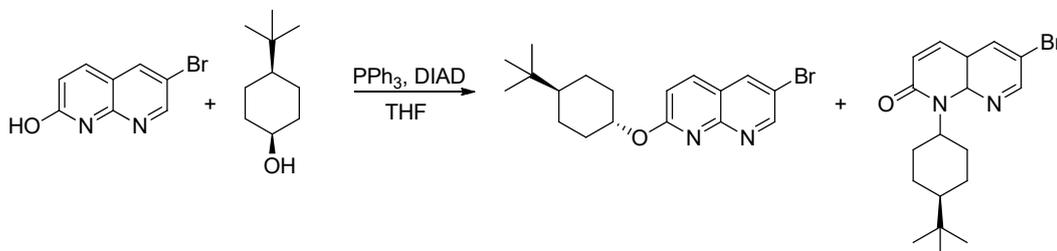
Ejemplo de referencia 224: ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinazolin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

Se sintetizó ácido 1-[2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinazolin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico de modo similar al ácido

1-[2-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico. IEN-EM ($M+H^+$): 426,3. RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,92 (s, 9 H) 1,06 - 1,20 (m, 1 H) 1,20 - 1,34 (m, 2 H) 1,45 - 1,59 (m, 2 H) 1,76 - 1,98 (m, 3 H) 2,19 - 2,36 (m, 4 H) 3,04 - 3,18 (m, 1 H) 3,55 - 3,66 (m, 1 H) 4,50 (s, 2 H) 5,08 - 5,18 (m, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 1 H) 8,15 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H)

5

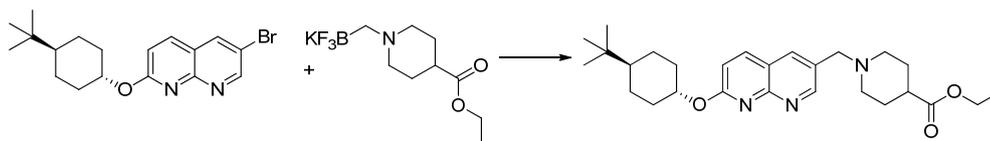
Ejemplo de referencia 225: 6-Bromo-2-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-1,8-naftiridina



10 Se sintetizó 6-bromo-2-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-1,8-naftiridina de modo similar al 6-bromo-2-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalina. Nótese que el compuesto deseado se aisló mediante cromatografía ultrarrápida. IEN-EM ($M+H^+$): 365,5

Ejemplo de referencia 226: éster etílico del ácido 1-[7-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-[1,8]naftiridin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

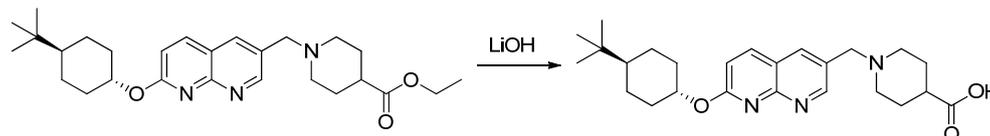
15



20 Se sintetizó éster etílico del ácido 1-[7-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-[1,8]naftiridin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico de modo similar al éster etílico del ácido 1-[2-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico. IEN-EM ($M+H^+$): 454,1

Ejemplo de referencia 227: ácido 1-[7-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-[1,8]naftiridin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

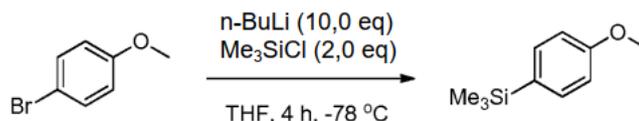
25



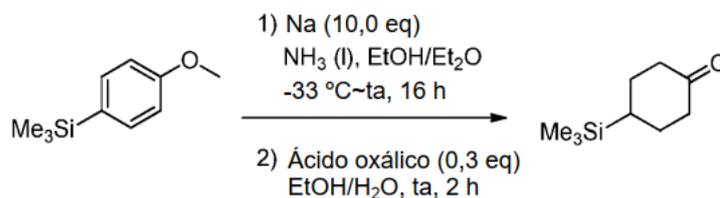
30 Se sintetizó ácido 1-[7-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-[1,8]naftiridin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico de modo similar al ácido 1-[2-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinoxalin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico. IEN-EM ($M+H^+$): 426,2. RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,94 (s, 9 H) 1,11 - 1,22 (m, 1 H) 1,24 - 1,38 (m, 2 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 1,90 - 2,00 (m, 2 H) 2,19 - 2,38 (m, 3 H) 3,09 - 3,25 (m, 1 H) 3,57 - 3,72 (m, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 5,27 - 5,37 (m, 1 H) 7,14 (d, $J = 9,04$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J = 8,78$ Hz, 1 H) 8,54 (d, $J = 2,51$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J = 2,51$ Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 228: (4-Metoxifenil)trimetilsilano

35



40 Se disolvió 4-bromoanisol (9,35 g, 50,0 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (200 ml). Se añadió Me_3SiCl (12,7 ml, 100,0 mmol, 2,0 eq) a 0 °C seguido de $n-BuLi$ (2,5 M en hexanos, 40 ml, 100,0 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió agua (150 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (150 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (4-metoxifenil)trimetilsilano en forma de un aceite de color amarillo claro (8,1 g, 90 % de rendimiento). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,48 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 0,27 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 229: 4-(Trimetilsilil)ciclohexanona

5

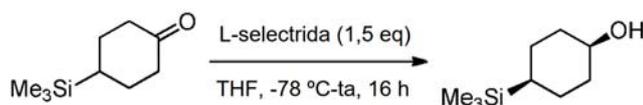
Se condensó amoníaco (100 ml) a -78 °C. Se añadió (4-metoxifenil)trimetilsilano (18,0 g, 0,1 mol, 1,0 eq) en Et₂O anhidro (110 ml) seguido de EtOH (80 ml) y sodio (23,0 g, 1,0 mol, 10,0 eq) en porciones a -33 °C. Se añadió EtOH adicional (50 ml) y el amoníaco se dejó evaporar durante 16 h. Después se añadió agua (250 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con Et₂O (250 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en EtOH (20 ml) y H₂O (20 ml) y después se añadió ácido oxálico (2,71 g, 0,03mol, 0,3 eq). La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (100 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para obtener 4-(trimetilsilil)ciclohexanona en forma de un aceite de color amarillo claro (14,0 g, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,44-2,39 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 0,96-0,87 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

10

15

Ejemplo de referencia 230: Cis-4-(trimetilsilil)ciclohexanol

20



t

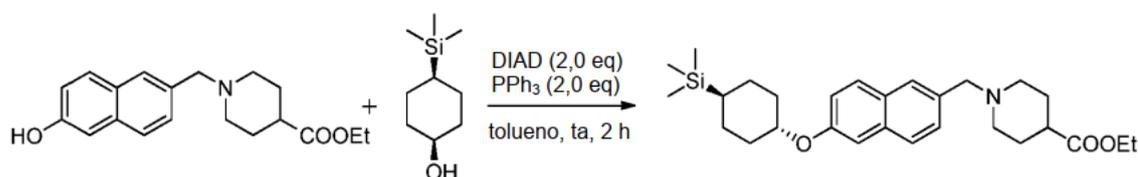
A una solución de L-selectrida (165 ml, 0,165 mol, 1,5 eq) en THF anhidro (200 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de 4-(trimetilsilil)ciclohexanona (20 g, 0,11 mol, 1,0 eq) en THF anhidro (100 ml). La temperatura se mantuvo durante 3 h y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla se enfrió a 0 °C antes de neutralizar con agua. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (80 ml, 3 M), seguido de peróxido de hidrógeno (80 ml, 30 %). Después de agitar durante 3 h, la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml, 3 veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para obtener el producto *cis*-4-(trimetilsilil)ciclohexanol en forma de un sólido de color blanco (10,0 g, rendimiento del 51 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 4,05 (s, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,58-1,43 (m, 7H), 0,55 (s a, 1H), 0,00 (s, 9H).

25

30

Ejemplo de referencia 231: 1-((6-((trans-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

35

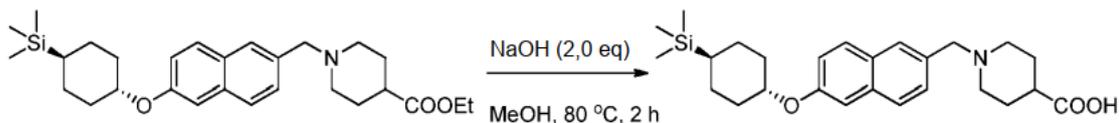


La preparación de 1-((6-((trans-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo fue igual que la del 1-((6-(4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. Aceite de color amarillo (130 mg, 40 % de rendimiento). CLEM m/z 468,3 [M+H]⁺.

40

Ejemplo de referencia 232: ácido 1-((6-(((trans-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

45



La preparación del ácido 1-((6-(((trans-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue igual que la del ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico. El compuesto en bruto se purificó con HPLC prep en fase inversa (acetonitrilo y H₂O con 0,05 % TFA como fase móvil) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (40 mg, 35 % de rendimiento). CLEM m/z 440,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 2H), 3,26-3,07 (m, 2H), 2,85-2,62 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 4H), 2,02-1,83 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 4H), 0,60-0,55 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 233: Mediciones de la actividad

Ensayos de actividad del receptor de S1P

Se obtuvieron determinaciones de actividad de los agonistas en porcentaje ensayando los compuestos de muestra y haciendo referencia al control E_{max} para cada receptor perfilado. Se obtuvieron determinaciones de la inhibición en porcentaje de los antagonistas por ensayo de compuestos de muestra y haciendo referencia al control CE₈₀ para cada receptor perfilado. Las muestras se desarrollaron usando un protocolo de ensayo de "adición individual" para el desarrollo del ensayo de agonistas y antagonistas. El diseño del protocolo era como se indica a continuación:

Preparación del compuesto

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

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

Ensayo de flujo de calcio: formato de ensayo con agonista

Los compuestos de muestra se sembraron en placa en una serie de diluciones con factor de dilución 4, de ocho puntos, por duplicado con una concentración máxima de 10 μM. Las concentraciones que se describen en el presente documento reflejan la concentración final de los compuestos durante el ensayo de los antagonistas. Durante el ensayo de los agonistas, las concentraciones del compuesto fueron 1,25 veces mayores para permitir que se consiguiese la concentración deseada final con dilución adicional mediante CE₈₀ de agonistas de referencia durante el ensayo de antagonistas.

Los agonistas de referencia se manipularon tal como se mencionó anteriormente, sirviendo como control del ensayo. Los agonistas de referencia se manipularon tal como se describió anteriormente para E_{max}.

El ensayo se leyó durante 180 segundos usando el FLIPR^{TETRA} (esta ejecución del ensayo añadió compuestos de muestra y agonista de referencia a los respectivos pocillos). Al completar la primera ejecución del ensayo de "adición simple", la placa de ensayo se retiró del FLIPR^{TETRA} y se colocó a 25 °C durante siete (7) minutos.

Ensayo de flujo de calcio: formato de ensayo con antagonistas

Usando los valores de CE₈₀ determinados durante el ensayo de agonistas, se estimularon todos los pocillos de compuestos de muestra preincubados y de antagonistas de referencia (de ser aplicable) con la CE₈₀ del agonista de referencia. Lectura durante 180 segundos usando el FLIPR^{TETRA} (este ensayo añadió agonista de referencia a los respectivos pocillos - después, se recolectaron mediciones de fluorescencia para calcular los valores de inhibición en porcentaje).

Procesamiento de datos

Todas las placas se sometieron a correcciones apropiadas de los valores basales. Una vez procesadas las correcciones de los valores basales, los valores máximos de fluorescencia se exportaron y los datos se manipularon para calcular el porcentaje de activación, el porcentaje de inhibición y Z'².

Con respecto a la actividad del agonista de S1P1, los compuestos de los ejemplos 32, 34, 42, 56, 58, 60, 61, 75, 77,

100, 106, 131, 139, 145, 153, 171, 177, 179, 183, 187, 204 y 232, tuvieron valores de CE_{50} en el intervalo de 50 nM a 10 μ M. Con respecto a la actividad del antagonista de S1P4, los compuestos de los ejemplos 15, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 42, 56, 57, 58, 60, 61, 75, 77, 100, 104, 106, 131, 133, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 153, 155, 163, 171, 177, 179, 183, 187, 191, 192, 195, 197, 199, 204, 210, 212, 214 y 232, tuvieron valores de CI_{50} en el intervalo de 10 nM a 10 μ M. Con respecto a la actividad del antagonista de S1P5, los compuestos de los ejemplos 28, 32, 34, 38, 42, 104, 106, 131, 137, 139, 141, 143, 145, 149, 155, 161, 171, 177, 179, 183, 191, 192, 195, 197, 199 y 204 tuvieron valores de CI_{50} en el intervalo de 100 nM a 5 μ M.

Ensayo de diferenciación de OPC

Se cultivaron poblaciones enriquecidas de oligodendrocitos desde el día 2 después del nacimiento (p2) de ratas hembra Sprague Dawley. El cerebro anterior se extirpó y se colocó en solución salina tamponada con Hank (HBSS; Invitrogen, Grand Island, NY). El tejido se cortó en fragmentos de 1 mm y se incubó a 37 °C durante 15 minutos en tripsina al 0,01 % y DNasa al 10 μ g/ml. Las células disociadas se cultivaron en placas en matraces de cultivo tisular T75 recubiertos con poli-L-lisina y se cultivaron a 37 °C durante 10 días en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con suero de ternero fetal al 20 % (Invitrogen). Se recogieron OPC A2B5⁺ agitando el matraz durante la noche a 200 rpm y a 37 °C, dando como resultado una población pura al 95 %.

Para el ensayo de diferenciación, se aplicaron 2 μ M y 20 μ M de antagonista o las mismas concentraciones de vehículo (DMSO) a las OPC cultivadas en medio que contenía CNTF/T3. Después de una incubación de tres días, las células se lisaron y después se analizaron mediante el ensayo MSD (Meso Scale Discovery-R). Se calculó la CE_{50} mediante Prisma usando células de la curva de dosis-respuesta sigmoidea no lineal. Como alternativa, las células se lisaron en 80 μ l de tampón de lisis (HEPES 50 mM [ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetansulfónico], pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, ácido etilenglicoltetraacético 1 mM [EGTA], Triton X-100 al 1 % y glicerol al 10 %) durante 30 minutos a 4 °C. Después de la centrifugación a 14.000 g durante 15 minutos, los sobrenadantes se hirvieron en tampón de muestra Laemmli, se sometieron a SDS-PAGE al 4-20 % y se analizaron mediante Western blot con anti-MBP, glucoproteína asociada con antimielina (MAG) o anticuerpos anti-beta actina. Los anticuerpos secundarios usados fueron IgG-HRP antirratón (peroxidasa de rábano picante) e IgG-HRP anticonejo, respectivamente.

Los compuestos de los ejemplos 22, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 42, 48, 52, 57, 58, 61, 62, 75, 77, 81, 83, 85 y 87 mostraron actividad en el intervalo de + a ++++ a 20 micromolar en el ensayo de OPC. Los compuestos de los ejemplos 15, 22, 30, 32, 36, 42, 48, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 75, 77, 83, 85, 88 mostraron actividad en el intervalo de + a ++++ a 2 micromolar en el ensayo de OPC. Los compuestos de los ejemplos 22, 24, 26, 30, 32, 42, 58, 60, 61 y 77 tuvieron un valor de CE_{50} de < 10 μ M.

Ensayo de mielinización de oligodendrocitos OPC

Se extirparon neuronas neocorticales embrionarias de ratas Sprague Dawley a partir del día embrionario 18 (E18) y después se colocaron en placas de cubreobjetos recubiertos con poli-D-lisina (100 μ g/ml) y se cultivaron en medio neurobasal suplementado con B27 (Invitrogen) durante una semana. Las OPC A2B5⁺ se preparan tal como se ha descrito anteriormente y después se añaden en las neuronas neocorticales cultivadas. Un día después, se aplican diferentes concentraciones de un antagonista del receptor de S1P4 y reactivos de control en los cocultivos. Se proporcionan medios frescos que contienen las diferentes concentraciones de un antagonista del receptor S1P4 o compuestos de control cada tres días. Después de diez días, los cocultivos se someten a análisis por electroforesis en gel de Dodecilsulfato de sodio y poli(acrilamida) (SDS-PAGE)/Western blot para cuantificar MAG, MBP y MOG.

Ensayo de remielinización en cultivo de cortes de cerebro

Se extraen aproximadamente tres a cuatro cortes consecutivos de 300 μ m de la unión del cuerpo calloso con el hipocampo en ratas posnatales de 17 días Sprague Dawley (Charles River, Willmington, MA). Los cortes se cultivan en DMEM basal suplementado con 25 % de suero de caballo durante tres días, antes de tratarlos con 6 mg/ml de LPC (Sigma L-4129) durante otros tres días. El medio se cambia después y los cortes se incuban con medio que contiene un antagonista del receptor de S1P4 o vehículo control para un período final de tres días, después del cual se visualiza una mielinización por tinción de color negro dorado (Millipore, Bedford, MA) siguiendo el protocolo del fabricante. Las imágenes se adquieren usando un microscopio Leica M420 (Bannockburn, IL) y la intensidad de tinción del cuerpo calloso se analiza usando software Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Se usan tres o cuatro cortes de cerebro para cada grupo de tratamiento.

Modelo de desmielinización de lisolecitina

Se anestesiaron ratas adultas Sprague Dawley (220-260 g) por inyección intraperitoneal de un cóctel que consistía en Ketamina (35 mg/kg), Xilazina (6 mg/kg) y Acepromazina (1 mg/kg). El lomo del animal se rasura desde la caja torácica inferior hasta la región lumbar, después se limpió con isopropanol al 70 %, solución jabonosa Betadine y otra vez con isopropanol al 70 %. El animal se coloca después sobre un marco estereotáxico.

Después de asegurar un nivel de anestesia adecuado, la piel se corta a lo largo de la línea media sobre la región torácica. La fascia dorsal se corta y los músculos paraespinales se separan de los procesos de las vértebras torácicas de la espina dorsal de T-9 a T-11. La vértebra T-10 se destruye y la lámina se retira con microgubias. Una vez expuesta la región de la médula espinal dorsal, se inserta una aguja de vidrio microcapilar en la columna dorsal hasta una profundidad de 0,6 mm. El reactivo desmielinizante, 1,5 µl de Lisolecitina al 1 % (LPC, Sigma n.º L1381) en solución fisiológica se inyecta con una tasa de infusión de 2 nl/seg controlada con una microbomba (World Precision Instrument n.º micro4). Una vez completa la inyección, la aguja se coloca durante 1 min más antes de su retirada. Los músculos paraespinales y la fascia lumbar se cierran con sutura (n.º 5, seda). La incisión de la piel se cierra con ganchos para lesiones. Se deja que los animales se recuperen de la anestesia y se observan en la incubadora humidificada.

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

3 días después de la cirugía primaria, se inyectan los tratamientos con un antagonista del receptor de S1P4 (30 pmol), LPA (30 pmol) o control (DMSO al 0,1 % en solución fisiológica) en la región de inyección primaria en un volumen de 1,5 µl con la misma velocidad de infusión que la indicada anteriormente. Nueve días después de la cirugía primaria, los animales se anestesian y se perfunden por vía transcardíaca con heparina (10 iu/ml) en solución salina seguida de PFA al 4 % en PBS. Las médulas espinales se retiran y se fijan después en PFA durante la noche. Después se cortan las médulas con 100 µM de espesor longitudinalmente y después se tiñen con loxual fast blue al 1 % y se evalúa la histología para la remielinización y la reparación bajo el microscopio.

Para el tratamiento sistémico, a los animales se les administra una vez al día por vía intraperitoneal ya sea un antagonista del receptor S1P4 (10 mg/kg) o control (HPCD al 15 % (hidroxipropil-β-ciclodextrina)) 2 días después de la cirugía primaria. Nueve días después de la cirugía primaria, se sacrifican los animales y las médulas espinales se procesan tal como se ha indicado anteriormente.

Movilización del calcio

Los compuestos que no son específicos de un receptor particular de S1P pueden provocar efectos colaterales indeseables. En consecuencia, los compuestos se ensayan para identificar aquellos que son específicos. En consecuencia, los compuestos de ensayo se ensayan en un ensayo de movilización del calcio. El procedimiento es esencialmente como se describe en Davis et al. (2005) *Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, págs. 9833-9841. Los ensayos de movilización del calcio se realizan en células CHEM recombinantes que expresan S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ o S1P₅ humanas adquiridas de Millipore (Billerica, MA). Para detectar el calcio libre intracelular, se cargan las células de S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ o S1P₅ con tinción FLIPR Calcium 4 de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Se forman imágenes de las células para determinar la movilización del calcio usando un FLIPR^{TETRA} equipado con un cabezal dosificador de 96 pocillos.

Ensayos de exploración *in vivo*

Medición de linfocitos circulantes: se disuelven compuestos en HPCD al 30 %. A los ratones (C57bl/6 machos, 6-10 semanas de edad) se les administran 0,5 y 5 mg/kg de un compuesto a través de sonda oral. Se incluye HPCD al 30 % como control negativo.

Se recoge sangre del seno retroorbital 5 y 24 horas después de la administración del fármaco con una breve anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre entera se someten a análisis hematológico. Se determinan los recuentos de linfocitos periféricos usando un analizador automático (HEMAVETTM 3700). Se tiñen las subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica con anticuerpos específicos conjugados con fluorocromo y se analizan usando un clasificador de células activadoras de fluorescencia (FACSCALIBURTM). Se usan tres ratones para evaluar la actividad de agotamiento de linfocitos de cada compuesto explorado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden inducir la linfopenia total en períodos tan cortos como 4 horas o menos hasta períodos 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 total en 5 horas y la linfopenia parcial en 24 horas. La dosificación requerida para inducir linfopenia puede estar en el intervalo, por ejemplo, de 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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar un accidente cerebrovascular en un mamífero, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-quinazolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-(1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(cis-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 10 ácido 1-((6-(4-trifluorometil)ciclohexiloxi)-naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 15 ácido 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-quinolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftoil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((4-*terc*-butilciclohexiliden)metil)-naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 20 ácido 1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-quinolin-6-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-etil-piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-propil-piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico;
 25 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-perhidro-azepin-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico;
 ácido {1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-il}-acético;
 ácido 1-[7-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-((trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-naftalen-2-il)metil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
 30 ácido 1-((6-(ciclopentiloxi)naftalen-2-il)metil)-piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(cicloheptiloxi)naftalen-2-il)metil)-piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico; y
 35 ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-2-carboxílico.
2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-il)metil)-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-(1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftoil)piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-((6-(4-*terc*-butilciclohexiliden)metil)naftalen-2-il)metil)-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metil)-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5
11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10
12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-perhidro-azepin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15
13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido {1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-il}-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20
14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-[7-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25
15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-((6-(ciclopentiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30
16. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-((6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35
17. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es el ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que el mamífero es un paciente humano.