SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-029572- -00000-0000
Fecha: 2012-02-20 17:03:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 336

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"ANÁLOGOS DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO DE ARILO BICÍCLICO".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 43/42**

71. SOLICITANTE **BIOGEN IDEC MA INC.**

DOMICILIO CAMBRIDGE, ESTADO DE MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 20 FEB 2012

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-029572- -00000-0000
Fecha: 2012-02-20 17:03:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 336

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **BIOGEN IDEC MA INC.** Dirección: 14, Cambridge Center, Cambridge, MA 02142, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Cambridge, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: THOMAS, Jermaine; LIU, Xiaogao; LIN, Edward, Yin-Shiang; ZHENG, Guo, Zhu; MA, Bin; CALDWELL, Richard, D.; GUCKIAN, Kevin, M.; KUMARAVEL, Gnanasambandam y TAVERAS, Arthur, G. Dirección: 130 Library Street, Chelsea, MA 02150; 28 Tisdale Drive, Dover, MA 02030; 73 Thornton Rd, Chestnut Hill, MA 02467; 14 Meriam Street, Lexington, MA 02420; 276 Massachusetts Ave # 202, Arlington, MA 02474; 33 Aberdeen Road, Somerville, MA 02144; 51 Violetwood Circle, Marlborough, MA 01752; 10 Perham Circle, Westford, MA 01886 y 6 Joslin Lane, South-Borough; MA 01772. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/044607 Fecha: 05/08/10

Publicación Internacional No. WO 2011/017561 A1 Fecha: 10/02/11

⑥ **Titulo (54)** "ANÁLOGOS DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO DE ARILO BICÍCLICO"

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A01N 43/42

⑧ **Prioridad** SI ☒ NO ☐

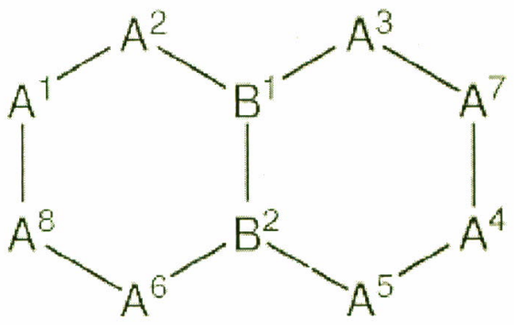
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	05-08-09	61/231,539

⑨ **Comprobante de Pago No.** 12-002155 **Fecha:** 01-10-2012

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción y reivindicaciones)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: _____

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 002155

Bogotá D.C., Enero 10 de 2012 - 17:33:27

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004660	10/01/2012	35.798.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-029572- -00000-0000

Fecha: 2012-02-20 17:03:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 336

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-16-029
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

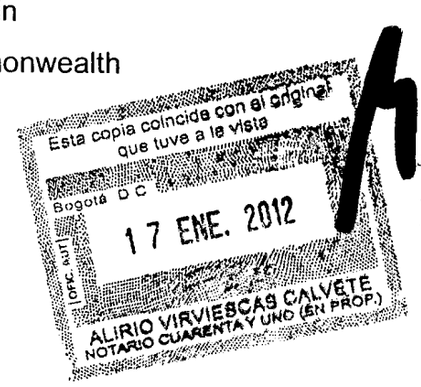
The Commonwealth of Massachusetts
William Francis Galvin
Secretario del Commonwealth

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Jeanne S. Schmitter
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Massachusetts, cuya comisión expira el 13 de febrero de 2009

Certificado

5. en Boston, Massachusetts
6. el 29 de diciembre de 2006
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1196000
9. Sello/estampilla: Gran Sello del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
    William Francis Galvin
    Secretario del Commonwealth



TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

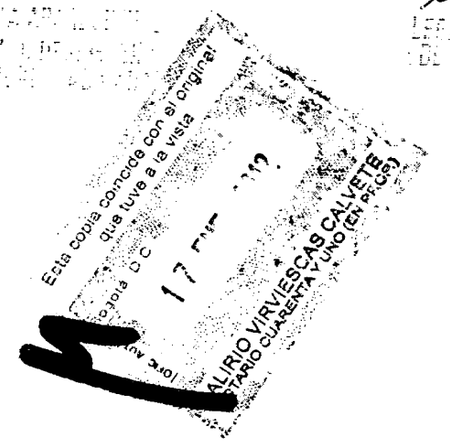
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

5132b4

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2011 MAY 17 A 11:02

RELACIONES
EXTERIORES
D.C.



PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 5 de diciembre de 2006
Firma: (ilegible)
Nombre Impreso: Raymond G. Arner
Cargo: Vicepresidente Senior
Principal Asesor Legal de Propiedad Intelectual

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

En este día 5 de diciembre de 2006, ante mí, el suscrito notario público, compareció personalmente
Raymond G. Arner
y me demostró con base en evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue
Identificación con fotografía de Biogen
que es la persona cuyo nombre está firmado en el documento anterior o adjunto, y reconoció ante mí que él/ella lo firmó voluntariamente para el fin expresado.

(firma: ilegible)
Jeanne S. Schmitter, Notario Público
Mi Comisión Expira el 13 de febrero de 2009 Sello seco notarial.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
17 ENE. 2012
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

5

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

2. *has been signed by:* Jeanne S. Schmitter

3. *acting in the capacity of:* Notary Public

4. *bears the seal/stamp of:* the State of Massachusetts
whose commission expires on: February 13, 2009

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts
6. *the:* 29 December, 2006

7. *by:* the Secretary of the Commonwealth

8. *No.:* 1196000

9. *Seal/stamp:* *Great Seal of the Commonwealth*

10. *Signature:*

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
17 ENE. 2012
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

prepared by DGittens

A1234CO

Los abajo firmados,

BIOGEN IDEC MA INC, Organizada iy existente bajo las leyes de Massachusetts , Estados Unidos.

con domicilio en

14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142.

Estados Unidos.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado a los 5 días de Diciembre, 2006.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

The undersigned,

BIOGEN IDEC MA INC., organized and existing under the laws of Massachusetts, United States.

domiciled at

14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142.

United States.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 5th day of December, 2006.

Signature: _____

Printed Name: **Raymond G. Arner**

Title: **Senior Vice President**
Chief Intellectual Property Counsel

Esta copia coincide con el original que se tuvo a la vista
Bogotá D.C.
17 ENE. 2012
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

7

A239CO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Massachusetts {ss
Condado de Middlesex
Hoy 5 de Diciembre de 2006, compareció Raymond G. Arner, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vicepresidente Senior de Biogen Idec Ma, Inc. la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Massachusetts, domiciliada en la ciudad de Cambridge, Condado Middlesex de Estado de Massachusetts Estados Unidos de America, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Massachusetts; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Cambridge, Estado de Massachusetts con fecha 12 Nov, 2003, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Massachusetts {ss
County of Middlesex
On this **(date)** day of **(month)**, 2006, personally came **(name of the person who signed the POA)**, Raymond G. Arner to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the (legal representant) Sr.VP, Secretary of **BIOGEN IDEC MA, INC.**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of **Massachusetts**, domiciled at the City of **Cambridge**, County of Middlesex, State **Massachusetts** of, **United States** of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of **Massachusetts**; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Cambridge, State of Massachusetts, under date of 12 November 2003, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Jeanne S. Schmitter
Notary Public (signature)

On this 5th day of December, 2006 before me, the undersigned notary public, personally appeared Raymond G. Arner and proved to me through satisfactory evidence of identification, which were Biogen Idec photo ID badge to be the person whose name is signed on the preceding or attached document, and acknowledged to me that he/she signed it voluntarily for its stated purpose.

Jeanne S. Schmitter
JEANNE S. SCHMITTER, Notary Public
My Commission Expires February 13, 2009

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D C
17 ENE. 2012
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Raymond G. Arner
Senior Vice President
Assistant Secretary

8

LLOREDA CAMACHO & CO.
Abogados

BIOGEN IDEC MA INC.

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2010/044607

ARTE FINAL

CALLE 72 No. 5-83 PISO 5o. APARTADO AEREO 12304 PBX 3264270 - 6069700 - TELEFAX: 6069701 BOGOTA, D.C.- COLOMBIA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: A01N 43/42
(22) Fecha de solicitud: 20-02-12	(71) Solicitante(s): **BIOGEN IDEC MA INC.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** 61/231,539 05-08-09 US	(72) Inventor(es): THOMAS, Jermaine; LIU, Xiaogao; LIN, Edward, Yin-Shiang; ZHENG, Guo, Zhu; MA, Bin; CALDWELL, Richard, D.; GUCKIAN, Kevin, M.; KUMARAVEL, Gnanasambandam y TAVERAS, Arthur, G.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-03-12 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05-08-10 No. de solicitud: ***PCT/US2010/044607***	(87) Publicación internacional Fecha: ***10-02-11*** No. publicación: ***WO 2011/017561 A1***
(54) Titulo: **"ANÁLOGOS DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO DE ARILO BICÍCLICO"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen:

Se proporcionan compuestos que tienen actividad agonista en uno o más de los receptores de S1P. Los compuestos son análogos de la esfingosina que, tras la fosforilación, pueden comportarse como agonistas en los receptores de S1P.

Sector: Compuestos químicos orgánicos bicíclicos que actuan como agonistas de los recptores S1P.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-02-12

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/42

(71) Solicitante(s): **BIOGEN IDEC MA INC.**

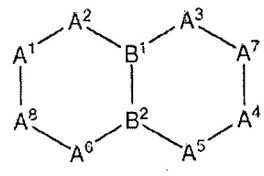
(72) Inventor(es): THOMAS, Jermaine; LIU, Xiaogao; LIN, Edward, Yin-Shiang; ZHENG, Guo, Zhu; MA, Bin; CALDWELL, Richard, D.; GUCKIAN, Kevin, M.; KUMARAVEL, Gnanasambandam y TAVERAS, Arthur, G.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	*(33) País*
	61/231,539	05-08-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-03-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-08-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/044607***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***10-02-11***
No. Publicación: ***WO 2011/017561 A1***



(I)

(54) Titulo: **"ANÁLOGOS DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO DE ARILO BICÍCLICO"**

(57) Resumen:

Resumen:

Se proporcionan compuestos que tienen actividad agonista en uno o más de los receptores de S1P. Los compuestos son análogos de la esfingosina que, tras la fosforilación, pueden comportarse como agonistas en los receptores de S1P.

Sector: Compuestos químicos orgánicos bicíclicos que actuan como agonistas de los recptores S1P.

11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-02-12

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/42

(71) Solicitante(s): **BIOGEN IDEC MA INC.**

(72) Inventor(es): THOMAS, Jermaine; LIU, Xiaogao; LIN, Edward, Yin-Shiang; ZHENG, Guo, Zhu; MA, Bin; CALDWELL, Richard, D.; GUCKIAN, Kevin, M.; KUMARAVEL, Gnanasambandam y TAVERAS, Arthur, G.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/231,539	05-08-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-03-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-08-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/044607***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***10-02-11***
No. publicación: ***WO 2011/017561 A1***

(54) Titulo: **"ANÁLOGOS DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO DE ARILO BICÍCLICO"**

17

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 February 2011 (10.02.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/017561 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/42 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/044607

(22) International Filing Date:
5 August 2010 (05.08.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/231,539 5 August 2009 (05.08.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BIOGEN IDEC MA INC.** [US/US]; 14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **THOMAS, Jermaine** [CA/US]; 130 Library Street, Chelsea, MA 02150 (US). **LIU, Xiaogao** [US/US]; 28 Tisdale Drive, Dover, MA 02030 (US). **LIN, Edward, Yin-Shiang** [CA/US]; 73 Thornton Rd, Chestnut Hill, MA 02467 (US). **ZHENG, Guo, Zhu** [US/US]; 14 Meriam Street, Lexington, MA 02420 (US). **MA, Bin** [CN/US]; 276 Massachusetts Ave #202, Arlington, MA 02474 (US). **CALDWELL, Richard, D.** [US/US]; 33 Aberdeen Road, Somerville, MA 02144 (US). **GUCKIAN, Kevin, M.** [US/US]; 51 Violetwood Circle, Marlborough, MA 01752 (US). **KUMARAVEL, Gnanasambandam** [US/US]; 10 Perham Circle, Westford, MA 01886 (US). **TAVERAS, Arthur, G.** [US/US]; 6 Joslin Lane, Southborough, MA 01772 (US).

(74) Agents: **FOX, Harold, H.** et al.; Steptoe & Johnson LLP, 1330 Connecticut Avenue NW, Washington, DC 20036 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2011/017561 A1

(54) Title: BICYCLIC ARYL SPHINGOSINE 1-PHOSPHATE ANALOGS

(57) Abstract: Compounds that have agonist activity at one or more of the SIP receptors are provided. The compounds are sphingosine analogs that, after phosphorylation, can behave as agonists at SIP receptors.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 14937.0081	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 10/44607	International filing date *(day/month/year)* 05 August 2010 (05.08.2010)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 05 August 2009 (05.08.2009)
Applicant BIOGEN IDEC MA INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 7 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

   b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

   c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.

   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.

   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

   ☐ as suggested by the applicant.

   ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

   ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

   b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/44607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 43/42 (2010.01)
USPC - 514/299
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC: 514/299

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/299,413,414,677,681,10 (keyword limited; terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB), Google Patents/Scholar
Search Terms Used: sphingosine 1 phosphate, bicyclic, naphtalene, quinoline, cyclohexyloxy, lymphocyte trafficking

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X – Y	US 2009/0131400 A1 (Mi et al.) 21 May 2009 (21.05.2009) para [0004], [0007]-[0009], [0011], [0014], [0025], [0039], [0040], [0053], [0172], [0177], Table 1	1-27, 29-47, 49-74, 76-95, 97-103 --- 28, 48, 75, 96, 104-106
Y	US 2008/0027036 A1 (Burli et al.) 31 January 2008 (31.01.2008) para [0006], [0007], [0009]-[0016], [0823]	28, 48, 75, 96, 104-106

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 September 2010 (17.09.2010)	24 SEP 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

PATENT COOPERATION TREATY

Received
SEP 30 2010
Steptoe & Johnson LLP
Docketing Dept.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: HAROLD H. FOX
STEPTOE & JOHNSON LLP
1330 CONNECTICUT AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20036

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	24 SEP 2010

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION
14937.0081	See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 10/44607	05 August 2010 (05.08.2010)	05 August 2009 (05.08.2009)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 43/42 (2010.01)
USPC - 514/299

Applicant BIOGEN IDEC MA INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	17 September 2010 (17.09.2010)	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (July 2009)

DOCKETED
Date 06/05/2011
Action Due Response to Written Opinion

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/44607

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/44607

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	28, 48, 75, 96, 104-106	YES
	Claims	1-27, 29-47, 49-74, 76-95, 97-103	NO
Inventive step (IS)	Claims	none	YES
	Claims	1-106	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	106	YES
	Claims	none	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-27, 29-47, 49-74, 76-95 and 97-103 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2009/0131400 A1 to Mi et al. (hereinafter 'Mi').

Regarding claim 1, Mi discloses a compound of formula (I) (para [0172], Table 1, compound 114), wherein:
Al is a bond;
A2 is -CX2=;
A3 is -CX3=;
A4 is -CX4=;
A5 is -CX5=;
A6 is -O-;
A7 is -C(R3)=;
A8 is -C(-W-Cy)=;
Bl is -C(=)-;
B2 is -C(=)-;
provided that no more than 1 of A1, A3, A4, and A6 is a bond;
provided that Bl and B2 are not both simultaneously -N(-)-; and
provided that no more than 4 ring atoms of A1-A8 and Bl-B2 are N, O, or S;
each of X1, X2, X3, X4, X5, and X6, independently, is hydrogen;
W is -N(Rf)- wherein Rf is H;
Cy is aryl; wherein Cy is optionally substituted by 1-2 substituents selected from the group consisting haloalkyl and aryl;
R3 is -L1-J-L2-T1;
Ll is -C(RfRg)- wherein Rf and Rg are independently H;
J is -N(Rf)-[C(RfRg)]n-, wherein Rf is H;
L2 is -C(RfRg)-C(RfRg)-; wherein Rf and Rg are independently H;
provided that at least one of L1, J, and L2 is not a bond;
T1 is -C(O)(ORf) wherein Rf is H (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claim 49, Ml discloses a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier (para [0043]) and a compound of formula (I) (see search opinion in Claim 1).

Regarding claims 2 and 50, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein A7 is -CR3=, A8 is -C(-W-Cy)=, Bl is -C(=)- and B2 is -C(=)- (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 3 and 51, Ml discloses the compound of claims 2 and 50, as applied above, wherein 1 ring atoms of Al -A 6 are N (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 4 and 52, Mi discloses the compound of claims 2 and 50, as applied above, wherein 1 ring atoms of Al -A 6 are N, and the remaining ring atoms of Al -A 6 are each C (para [0025], left compound of the fourth row).

Regarding claims 5 and 53, Ml discloses the compound of claims 4 and 52, as applied above, wherein Al is -CXl=, A2 is -CX2=, and A6 is -CX6= (para [0025], left compound of the fourth row).

Regarding claims 6 and 54, Ml discloses the compound of claims 4 and 52, as applied above, wherein A3 is -CX3=, A 4 is -CX4=, and A5 is -CX5= (para [0025], left compound of the fourth row).

Regarding claims 7 and 55, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein Al is -CXl=, A2 is -CX2=, A6 is -CX6=, A8 is -C(-W-Cy)=, Bl is -C(=)-, B2 is -C(=)-, and A3, A7, A4, and A5, are, respectively: -C(X3)2-, -C(R3Rf)-, -NX4-, and -C(X5)2- (para [0025], left compound of the fourth row).

----------continued in Supplemental Box----------

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/44607

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box V2. Citations and explanation

Regarding claims 8, and 56 Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein A3 is -CX3=, A4 is -CX4=, A5 is -CX5=, A7 is -CR3=, Bl Is -C(=)-, B2 is -C(=)-, and A2 , Al , A8 , and A6 , are, respectively, -CX2=, -CXl=, -C(-W-Cy) , and -N= (para [0025], right compound of the sixth row).

Regarding claims 9 and 57, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein each ring atom of A1, A2, A5-A8 and Bl-B2 is C, and each of A3 and A 4 is, independently, C or N (para [0025], left compound of the fourth row).

Regarding claims 10 and 58, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, 10, wherein Ll is -C(RfRg)- and J is -NRf- (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 11 and 59, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein each Rf and Rg, independently, are hydrogen (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 12 and 60, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above,wherein T1 is -C(O)(ORf) (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 13 and 61, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein Tl is tetrazolyl (para [0007]).

Regarding claims 14 and 62, Ml discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein X6 Is an electron withdrawing group (para [0009]).

Regarding claims 15 and 63, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein X6 Is halo (para [0009]).

Regarding claims 16 and 64, Ml discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein each G, independently, is fluoro or hydroxy (para [0011]).

Regarding claims 17 and 65, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein Cy has the formula as disclosed; wherein:
Z1 is -CRd=CRe-;
Z2 Is -CRd=CRe-;
Z3 Is -CRd=CRe-;
each Rd, independently, is hydrogen;
each Re, independently, Is hydrogen;
R1a and R1b, independently, are hydrogen, haloalkyl;
R2a and R2b, independently, are hydrogen (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 18 and 66, Mi discloses the compound of claims 17 and 65, as applied above, wherein R1a and R2a are both hydrogen (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 19 and 67, Mi discloses the compound of claims 17 and 65, as applied above, wherein Z1 is -CH2CH2- (para [0172], Table 1, compound 114, In this case the claimed Z3 is a bond).

Regarding claims 20 and 68, Mi discloses the compound of claims 19 and 67, as applied above, wherein Z2 is -CH2- (para [0172], Table 1, compound 114, In this case the claimed Z3 is a bond).

Regarding claims 21 and 69, Mi discloses the compound of claims 20 and 68, as applied above, wherein Z3 is a bond (para [0172], Table 1, compound 114, In this case the claimed Z3 is a bond).

Regarding claims 22 and 70, Mi discloses the compound of claims 17 and 65, as applied above, wherein R1b is triflurormethyl (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 23 and 71, Mi discloses the compound of claims 17 and 65, as applied above, wherein W is O (para [0008], X is -X1OX2 - wherein X1 and X2 are independently a bond), Z1 is -[C(RdRe)]x-, Z2 is -[C(RdRe)]y-, and Z3 is -[C(RdRe)]z- (para [0172], Table 1, compound 114, In this case the claimed x, y, and z are independently 1).

Regarding claims 24 and 72, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein X2 is methyl (para [0009]).

Regarding claims 25 and 73, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein W is -O- (para [0008], X is -X1OX2 - wherein X1 and X2 are independently a bond).

Regarding claims 26 and 93, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein the compound is of formula (IIIb) (para [0004] and [0025], left compound on the fourth row).

Regarding claims 27 and 74, Mi discloses the compound of claims 1 and 49, as applied above, wherein A2 is -CX2= (para [0004] and [0025], left compound on the fourth row), and X2 Is fluoro (para [0009]).

----------continued in next Supplemental Box----------

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/44607

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:
Prior supplemental Box

Regarding claims 29 and 76, Mi discloses the compound of claims 27 and 74, as applied above, wherein each ring atom of A1, A2, A5-A8 and B1-B2 is C, and each of A3 and A 4 is, independently, C or N (para [0025], left compound on the fourth row).

Regarding claims 30 and 77, Mi discloses the compound of claims 27 and 74, as applied above, wherein LI is -C(RfRg)- and J is -NRf- (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 31 and 78, MI discloses the compound of claims 27 and 74, as applied above, wherein each Rf and Rg, independently, are hydrogen (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 32 and 79, Mi discloses the compound of claims 27 and 75, as applied above, wherein TI is -C(O)(ORf) (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 33 and 80, Mi discloses the compound of claims 27 and 75, as applied above, wherein TI is tetrazolyl (para [0007]).

Regarding claims 34 and 81, MI discloses the compound of claims 27 and 75, as applied above, wherein X6 is an electron withdrawing group (para [0009]).

Regarding claims 35 and 82, Mi discloses the compound of claims 27 and 75, as applied above, wherein X6 is halo (para [0009]).

Regarding claims 36 and 83, Mi discloses the compound of claims 27 and 75, as applied above, wherein each G, independently, is fluoro or hydroxy (para [0011]).

Regarding claims 37 and 84, MI discloses the compound of claims 27 and 75, as applied above, wherein Cy has the formula as disclosed; wherein:
Z1 is -CRd=CRe-;
Z2 is -CRd=CRe-;
Z3 is -CRd=CRe-;
each Rd, independently, is hydrogen;
each Re, independently, is hydrogen;
R1a and R1b, independently, are hydrogen, haloalkyl;
R2a and R2b, independently, are hydrogen (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 38 and 85, Mi discloses the compound of claims 37 and 84, as applied above, wherein R1a and R2a are both hydrogen (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 39 and 86, Mi discloses the compound of claims 37 and 84, as applied above, wherein Z1 is -CH2CH2- (para [0172], Table 1, compound 114, in this case the claimed Z3 is a bond).

Regarding claims 40 and 87, Mi discloses the compound of claims 39 and 86, as applied above, wherein Z2 is -CH2- (para [0172], Table 1, compound 114, in this case the claimed Z3 is a bond).

Regarding claims 41 and 88, Mi discloses the compound of claims 40 and 87, as applied above, wherein Z3 is a bond (para [0172], Table 1, compound 114, in this case the claimed Z3 is a bond).

Regarding claims 42 and 89, Mi discloses the compound of claims 37 and 84, as applied above, wherein R1b is triflurormethyl (para [0172], Table 1, compound 114).

Regarding claims 43 and 90, Mi discloses the compound of claims 37 and 84, as applied above, wherein W is O (para [0008], X is -X1OX2 - wherein X1 and X2 are independently a bond), Z1 is -[C(RdRe)]x-, Z2 is -[C(RdRe)]y-, and Z3 is -[C(RdRe)]z- (para [0172], Table 1, compound 114, in this case the claimed x, y, and z are independently 1).

Regarding claims 44 and 91, Mi discloses the compound of claims 27 and 75, as applied above, wherein X2 is methyl (para [0009]).

Regarding claims 45 and 92, MI discloses the compound of claims 27 and 75, as applied above, wherein W is -O- (para [0008], X is -X1OX2- wherein X1 and X2 are independently a bond).

Regarding claim 46, MI discloses the compound of claim 1, wherein the compound exhibits S1P5 antagonist or agonist activity (para [0039]).

Regarding claim 47, MI discloses the compound of claim 1, wherein the compound exhibits S1P4 antagonist or agonist activity (para [0039]).

Regarding claim 94, Mi discloses a method for prevention or treatment of a pathological condition or symptom in a mammal (para [0014]), wherein the activity of sphingosine 1-phosphate receptors is implicated an agonism (para [0177]) of such activity is desired, comprising administering to said mammal an effective amount (para [0014]) of a compound of claim 1.

----------continued in next Supplemental Box----------

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior supplemental Box

Regarding claim 95, Mi discloses the method of claim 94, wherein the pathological condition is autoimmune diseases (para [0040]).

Regarding claim 97, Mi discloses the method of claim 94, wherein the pathological condition is autoimmune diseases (para [0040]).

Regarding claim 98, Mi discloses the method of claim 97, further comprising administering to said mammal an effective amount of a drug selected from corticosteroids (para [0053]).

Regarding claim 99, Mi discloses the method of claim 97, wherein the autoimmune disease is multiple sclerosis (para [0040]).

Regarding claim 100, Mi discloses the method of claim 99, wherein the autoimmune disease is multiple sclerosis (para [0040]).

Regarding claim 101, Mi discloses the method of claim 94, wherein the prevention or treatment of the pathological condition is altering lymphocyte trafficking (para [0039]).

Regarding claim 102, Mi discloses the method of claim 101, wherein altering lymphocyte trafficking provides prolonged allograft survival (para [0040]).

Regarding claim 103, Mi discloses the method of claim 102, wherein the allograft is for transplantation (para [0040]).

Claims 28, 75 and 96 lack inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Mi, as applied above, in view of US 2008/0027036 A1 to Burli et al. (hereinafter 'Burli').

Regarding claims 28 and 75, Mi discloses the compound of claims 27 and 74, as applied above, wherein:
A1 is CH;
A3 is CH;
A5 is CH;
A6 is CH;
A7 is C(R3);
A8 is C(-W-Cy);
B1 is -C(=)-; and
B1 is -C(=)- (para [0004] and [0025], left compound on the fourth row), with the exception that A4 is N.

Burli discloses S1P modulators comprising general formula (I) (para [0007]) that match with claimed formula I of Claim 1 (see compound in para [0823] as an example, claimed A1 is a bond, A2, A3, A4, A5 are independently -C-, A6 is -O-, A7 is CR3 wherein R3 is -L1-J-L2-T1 and L1 is a bond, J is cyclic D1-D2-D3-D4, L2 is a bond, T1 is CHO; A8 is -C(-W-Cy)= wherein W is -CH2- and Cy is aryl) with the exception that T1 is CHO, but not claimed -COOH. Burli further discloses that B and C can be bicycloaryl (para [0010]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, at the time the invention was made, to have applied the bicycloaryl of Burli as the bicyclic ring of Mi, because both Mi (para [0039]) and Burli (para [0007]) teach methods in preparing S1P modulator, and Burli demonstrates that biocyloaryl is a suitable ring system in preparing said S1P modulator.

Regarding claim 96, Mi discloses the method of claim 94, but does not specifically disclose that the pathological condition is neuropathic pain. Burli discloses S1P modulators comprising general formula (I) (para [0007]) that match with claimed formula I of Claim 1, with the exception that T1 is CHO, but not claimed -COOH, can be used to treat neuropathic pain (para [0238]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, at the time the invention was made, to have applied the S1P modulators of Mi to treat the neuropathic pain of Burli, because both Mi (para [0039]) and Burli (para [0007]) teach methods in preparing S1P modulator, and Burli demonstrates that neuropathic pain can be treated with S1P modulators.

Claims 48 and 104-106 lack inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Burli, in view of Mi, as applied above.

Regarding claim 48, Burli discloses a compound similar to:
2-((6-(trans-4-tert-butylcyclohexyloxy)naphthalen-2-yl)methylamino)propanoic acid (para [0009]-[0016], R1 is C3-6 cycloalkyl substituted with alkyl amino; Z2 is O; C-B is bicycloaryl; Z1 is a bond; Y is -N(R7)-Q-C(R8R9)- wherein Q is a bond, R7 is H, R8 is H and R9 is C1-6 alkyl; X is WC(O)OR6a wherein W is a bond, R6a is H), with the exception of ring A and t-butyl.

Mi discloses S1P modulator (para [0039]) comprising the general formula (para [0004]) without additional ring A of Burli and R1 is optionally substituted with C1-6alkyl. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, at the time the invention was made, to have the formula of Mi to the S1P modulaotrs of Burli, because both Burli (para [0007]) and Mi (para [0039]) teach methods in preparing S1P modulator, and Mi demonstrates that formula without the ring A of Burli is an effective S1P modulator.

Regarding claim 104, Burli discloses a method for prevention or treatment of a pathological condition or symptom in a mammal, wherein the activity S1P lyase implicated and inhibition of the S1P lyase is desired, comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of S1P modulators (para [0006] and [0007]), but does not specifically disclose the compound of claim 1. Mi discloses the compound of Claim 1 as an effective S1P modulator (para [0039]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, at the time the invention was made, to have the compound of Mi to treat the S1P lyase-mediated disorders of Burli, because both Burli (para [0007]) and Mi (para [0039]) teach methods in preparing S1P modulator, and Mi demonstrates that said compounds are effective S1P modulators.

----------continued in next Supplemental Box----------

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/44607

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior supplemental Box

Regarding claim 105, Burli discloses a method for prevention or treatment of a pathological condition or symptom in a mammal, wherein the activity of sphingosine 1-phosphate receptors is implicated and antagonism of such activity is desired (para [0007]), comprising administering to said mammal an effective amount of a S1P modulators (para [0007]), but does not specifically disclose the compound of claim 1. Mi discloses the compound of Claim 1 as an effective S1P modulator (para [0039]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, at the time the invention was made, to have the compound of Mi to treat the S1P-mediated disorders of Burli, because both Burli (para [0007]) and Mi (para [0039]) teach methods in preparing S1P modulator, and Mi demonstrates that said compounds are effective S1P modulators.

Regarding claim 106, Burli, in view of Mi discloses the method of claim 105, wherein the pathological condition is multiple sclerosis (Mi, para [0040]).

Claims 1-106 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

ANÁLOGOS DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO DE ARILO BICÍCLICO

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos que tienen actividad agonista en uno o más de los receptores de S1P. Los compuestos son análogos de la esfingosina que, tras la fosforilación, pueden comportarse como agonistas en los receptores de S1P.

Sector: Compuestos químicos orgánicos bicíclicos que actuan como agonistas de los recptores S1P.

ANÁLOGOS DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO DE ARILO BICÍCLICO

ANTECEDENTES

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un mediador lisofosfolípido que evoca una variedad de respuestas celulares mediante la estimulación de cinco miembros de la familia del receptor del gen de diferenciación de la célula endotelial (EDG). Los receptores de EDG son receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y, si son estimulados, propagan señales de segundo mensajero mediante la activación de subunidades alfa de la proteína G (G_α) heterotrimérica y dímeros beta-gamma ($G_{\beta\gamma}$). Finalmente, esta señalización activada por S1P provoca la supervivencia de la célula, una migración celular incrementada y, a menudo, mitogénesis. El desarrollo reciente de agonistas dirigidos a los receptores de S1P proporcionó una percepción con respecto al 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 tras la fosforilación es un agonista en 4 de 5 receptores S1P, reveló la afectación de la actividad del receptor de S1P influencia el tráfico de linfocitos. Adicionalmente, los antagonistas del receptor tipo 1 de S1P ($S1P_1$) provocan la pérdida de endotelio capilar del pulmón, lo que sugiere que S1P puede estar implicada en la mantención de la integridad de la barrera

endotelial en algunos lechos de tejido. Los receptores tipo 4 de S1P ($S1P_4$) se expresan principalmente en leucocitos, y específicamente, $S1P_4$ media los efectos inmunosupresores de S1P mediante la inhibición de la proliferación y secreción de las citocinas efectoras, al tiempo que mejora la secreción de la citocina supresora IL-10. Véase, por ejemplo, Wang, W. et. ál., (2005) FASEB J. 19(12): 1731-3, que se incorpora en su totalidad mediante esta referencia. Los receptores de tipo 5 de S1P ($S1P_5$) se expresan exclusivamente en oligodendrocitos y las células precursoras de oligodendrocitos (OPC) y son esenciales para la migración celular. La estimulación de $S1P_5$ inhibe la migración de la OPC, que normalmente migra distancias considerables durante el desarrollo cerebral. Véase, por ejemplo, Novgorodov, A. et ál., (2007) FASEB J, 21: 1503-1514, que se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

Se ha demostrado que S1P induce muchos procesos celulares, incluyendo aquellos que provocan la agregación de plaquetas, proliferación celular, morfología celular, invasión de la célula tumoral, quimiotaxis y angiogénesis de la célula endotelial. Por estos motivos, los receptores de S1P son buenas dianas para las aplicaciones terapéuticas tales como la cicatrización, inhibición del crecimiento tumoral, y enfermedades autoinmunitarias.

La esfingosina-1-fosfato señala las células en parte mediante una serie de receptores acoplados a la proteína G llamados $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$, y $S1P_5$ (anteriormente EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 y EDG8). Los receptores de EDG son receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y, si son estimulados, propagan señales de segundo mensajero mediante la activación de subunidades alfa de la proteína G (G_α) heterotrimérica y dímeros beta-gamma ($G_{\beta\gamma}$). Estos receptores comparten 50-55% de la identidad de secuencia de aminoácido y se agrupan con otros tres receptores (LPA_1, LPA_2, y LPA_3 (anteriormente EDG2, EDG4 y EDG7) para el ácido lisofosfatídico (LPA) estructuralmente vinculado.

Se induce un cambio conformacional en el Receptor Acoplado a la Proteína G (GPCR) cuando el ligando se une a ese receptor, provocando que GDP sea reemplazada por GTP en la unidad α de las proteínas G asociadas y subsiguiente liberación de las proteínas G al citoplasma. La subunidad α luego se disocia de la subunidad $\beta\gamma$ y cada unidad luego puede asociarse con proteínas efectoras, que activan los segundos mensajeros provocando una respuesta celular. Finalmente la GTP en las proteínas G es hidrolizada a GDP y las subunidades de las proteínas G se vuelven a asociar entre ellas y luego con el receptor. La amplificación juega un papel importante en la vía general de GPCR. El enlace de un ligando a un receptor provoca la activación de muchas

proteínas G, cada una de las cuales es capaz de asociarse con muchas proteínas efectoras provocando una respuesta celular amplificada. Generalmente, los compuestos pueden cambiar de antagonistas a agonistas dependiendo de qué proteína G se encuentra corriente abajo del receptor. Cuando G_q se encuentra corriente abajo, un compuesto que se dirige al receptor de $S1P_4$ puede actuar como un antagonista. Es posible que con una proteína G diferente (G_i) corriente abajo un compuesto agonista sea un agonista.

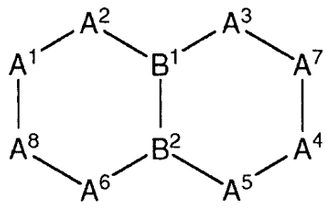
Los receptores de S1P son buenas dianas de fármacos debido a que los receptores individuales específicos de tejido y respuesta. La especificidad de tejido de los receptores de S1P es deseable debido a que el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo para un receptor localiza la respuesta celular a los tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos colaterales no deseados. La especificidad de respuesta de los receptores de S1P también es importante debido a que permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen determinadas respuestas celulares sin afectar otras respuestas. Por ejemplo, la especificidad de respuesta de los receptores de SP1 podría permitir una S1P mimética que inicia la agregación de plaquetas sin afectar la morfología celular.

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 de esfingosina liasa. S1P es liberada durante la agregación de plaquetas, se acumula en suero, y también se encuentra en ascitis malignas. La biodegradación reversible de S1P muy probablemente procede mediante hidrólisis por ectofosfohidrolasas, específicamente las esfingosina-1-fosfato fosfohidrolasas. La degradación irreversible de S1P es catalizada por S1P liasa proporcionando etanolamina fosfato y hexadecenal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Actualmente, existe una necesidad de agentes novedosos, potentes y selectivos que sean agonistas del receptor de S1P y que tengan una potencia, selectividad y biodisponibilidad oral mejoradas. Además, existe una necesidad en la técnica de identificación, así como también síntesis y utilización, de dichos compuestos.

En un aspecto, un compuesto puede tener la fórmula (I):



(I).

En la fórmula (I), A^1 puede ser $-CX^1=$, $-C(X^1)_2-$, $-N=$, $-NX^1-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace; A^2 puede ser $-CX^2=$, $-C(X^2)_2-$, $-N=$, $-NX^2-$, $-O-$, o $-S-$; A^3 puede ser $-CX^3=$, $-C(X^3)_2-$, $-N=$, $-NX^3-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace; A^4 puede ser $-CX^4=$, $-C(X^4)_2-$, $-N=$, $-NX^4-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace; A^5 puede ser $-CX^5=$, $-C(X^5)_2-$, $-N=$, $-NX^5-$, $-O-$, o $-S-$; A^6 puede ser $-CX^6=$, $-C(X^6)_2-$, $-N=$, $-NX^6-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace; A^7 puede ser $-C(R^3)=$, $-C(R^3R^f)-$, o $-NR^3-$; y A^8 puede ser $-C(-W-Cy)=$, $-C(-W-Cy)(R^f)-$, o $-N(-W-Cy)-$.

B^1 puede ser  ,  o  ; y B^2 puede ser  ,  , o  .

En la fórmula (I), no más de 1 de A^1, A^3, A^4, y A^6 es un enlace; B^1 y B^2 no son simultáneamente  ; y no más de 4 átomos de anillo de A^1-A^8 y B^1-B^2 son N, O, o S.

Cada uno de X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, y X^6, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,

halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $N(R^fR^g)$, $N(R^f)SO_2R^g$, SO_2R^f, $S(O)_2N(R^fR^g)$, CO_2R^f, trialquilamino, arilo, o heteroarilo.

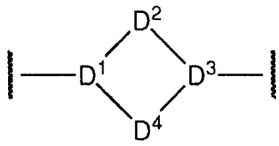
W puede ser $-C(R^fR^g)-$, $-N(R^f)-$, -O- , -S- , $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$.

Cy puede ser cicloalquilo, espirocicloalquilo, cicloalquenilo, espirocicloalquenilo, heterociclilo, espiroheterociclilo, arilo, o heteroarilo. Cy puede estar opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxi, nitro, ciano, $-N(R^fR^g)$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

R^3 puede ser $-L^1-J-L^2-T^1$.

L^1 puede ser $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^f)C(O)-$, $-N(R^f)-$, $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, o un enlace.

J puede ser $-[C(R^fR^g)]_n-$, $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_n-$, o un enlace, donde cada n, independientemente, puede ser un entero de 0 a 5; o J puede ser



donde cada uno de D^1 y D^3, independientemente, puede ser  , o  .

D^2 puede ser $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k-$. D^4 puede ser $[C(R^fR^g)]_m-$. k puede ser 1 ó 2; y m puede ser 0, 1, 2, ó 3. No más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 pueden ser N o O.

L^2 puede ser $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fG)-$, $-C(G)_2-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fG)-$, $-C(R^fR^g)-C(G)_2-$, o un enlace.

Al menos uno de L^1, J, y L^2 puede no ser un enlace.

T^1 puede ser $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, tetrazolilo, $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-Si(O)OH$, $-B(OH)_2$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, o $-P(O)_2(OR^f)$.

Cada G, independientemente, puede ser hidrógeno, hidroxi, un halógeno, o trifluorometilo.

Cada R^f, independientemente, puede ser hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o NH_2. Cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -CN, -CHO, $-CG_3$, -OH, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, o dialquilaminosulfonilo.

Cada R^g, independientemente, puede ser hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -CN, -CHO, $-CG_3$, -OH, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, puede ser dialquilaminosulfonilo.

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

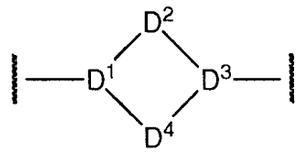
En algunas circunstancias, A^7 puede ser $-CR^3=$, A^8 puede ser $-C(-W-Cy)=$, B^1 puede ser  , y B^2 puede ser  . De A^1-A^6, 0, 1, ó 2 átomos del anillo de A^1-A^6 pueden ser N. Los átomos del anillo restantes de A^1-A^6 cada uno puede ser C. A^1 puede ser $-CX^1=$, A^2 puede ser $-CX^2=$, y A^6 puede ser $-CX^6=$. A^3 puede ser $-CX^3=$, A^4 puede ser $-CX^4=$, y A^5 puede ser $-CX^5=$.

En algunas circunstancias, A^1 puede ser $-CX^1=$, A^2 puede ser $-CX^2=$, A^6 puede ser $-CX^6=$, A^8 puede ser $-C(-W-Cy)=$, B^1 es  , B^2 puede ser  , y A^3, A^7, A^4, y A^5, pueden ser, respectivamente: $-NX^{3-}$, $-C(R^3R^f)-$, un enlace, y $-C(X^5)_2-$; $-C(X^3)_2-$, $-NR^3-$, $-C(X^4)_2-$, y $-C(X^5)_2-$; $-C(X^3)_2-$, $-C(R^3R^f)-$, $-NX^4-$, y $-C(X^5)_2-$; $-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, y $-CX^5=$; $-N=$, $-CR^3=$, $-N=$, y $-CX^5=$; $-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$, y $-CX^5=$; $-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, y $-N=$; $-CX^3=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, y $-N=$; $-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$, y $-N=$; $-NX^3-$, $-CR^3=$, un enlace, y $-CX^5=$; o $-CX^3=$, $-CR^3=$, un enlace, y $-NX^5-$.

En algunas circunstancias, A^3 puede ser $-CX^3=$, A^4 puede ser $-CX^4=$, A^5 puede ser $-CX^5=$, A^7 puede ser $-CR^3=$, B^1

puede ser  , B^2 puede ser  , y A^2, A^1, A^8, y A^6, pueden ser, respectivamente: $-CX^2=$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)$, y $-N=$; $-CX^2=$, $-N=$, $-C(-W-Cy)$, y $-N=$; $-NX^2-$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)=$, y un enlace; $-NX^2-$, un enlace, $-C(-W-Cy)=$, y $-CX^6=$; o $-CX^2=$, un enlace, $-C(-W-Cy)=$, y $-NX^6-$.

En algunas circunstancias, cada átomo del anillo de A^1, A^2, A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y cada uno de A^3 y A^4 es, independientemente, C o N. L^1 puede ser $-C(R^fR^g)-$ y J puede ser $-NR^f-$ o



donde

cada uno de D^1 y D^3, independientemente, son  , o  ;

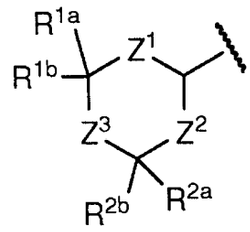
D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $[C(R^fR^g)]_m-$;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3.

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O. Cada R^f y R^g, independientemente, pueden ser hidrógeno o alquilo. T^1 puede ser $-C(O)(OR^f)$. T^1 puede ser $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, tetrazolilo o $-S(O)_2OR^f$. X^6 puede ser un grupo electroaceptor. X^6 puede ser halo, alquilo o haloalquilo. Cada G, independientemente, puede ser fluoro o hidroxi.

En algunas circunstancias, Cy puede tener la fórmula:



Z^1 puede ser un enlace, $-[C(R^dR^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, o $-NR^f-$.

Z^2 puede ser un enlace, $-[C(R^dR^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, o $-NR^f-$.

Z^3 puede ser un enlace, $-[C(R^dR^e)]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, o $-NR^f-$.

Cada uno de x, y, y z, independientemente, pueden ser 1, 2 ó 3.

Cada R^d, y cada R^e, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo.

R^{1a} y R^{1b}, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. R^{1a} y R^{1b}, cuando se toman juntos, pueden ser alquileno C_2-C_5 o alquenileno C_2-C_5.

R^{2a} y R^{2b}, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

R^{1a} y R^{2a}, cuando se toman juntos, pueden ser alquileno C_1-C_5 o alquenileno C_2-C_5.

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} pueden estar cada uno, independientemente, sustituidos con 0-5 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, o CO_2R^f.

R^{1a} y R^{2a} pueden ser ambos hidrógeno. Z^1 puede ser $-CH_2CH_2-$. Z^2 puede ser $-CH_2-$. Z^3 puede ser un enlace.

R^{1b} puede ser fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, o ciclohexiloxi.

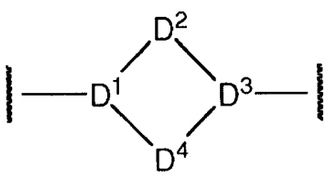
En algunas circunstancias, W es O, Z^1 es $-[C(R^dR^e)]_x-$, Z^2 es $-[C(R^dR^e)]_y-$, y Z^3 es $-[C(R^dR^e)]_z-$. En algunas circunstancias, X_2 es metilo. En algunas circunstancias, W es -O-. En algunas circunstancias, cada átomo del anillo de A^1-A^8 y B^1-B^2 es C. En algunas circunstancias, cada átomo del anillo de A^1-A^3, A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y A^4 es N. En

algunas circunstancias, cada átomo del anillo de A^1-A^2, A^4-A^8 y B^1-B^2 es C, y A^3 es N. El compuesto puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En algunas circunstancias, A^2 puede ser $-CX^2=$, y X^2 es fluoro, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.

En algunas circunstancias, A^1 puede ser CH; A^2 puede ser $-CX^2=$, y X^2 es fluoro, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. A^3 puede ser CH; A^4 puede ser CH; A^5 puede ser CH; A^6 puede ser CH; A^7 puede ser $C(R^3)$; A^8 puede ser C(-W-Cy); B^1 puede ser  ; y B^2 puede ser  .

Cada átomo del anillo de A^1, A^2, A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y cada uno de A^3 y A^4 son, independientemente, C o N. L^1 puede ser $-C(R^fR^g)-$ y J puede ser $-NR^f$ o



donde

cada uno de D^1 y D^3, independientemente, son  o  ;

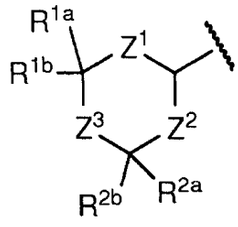
D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3;

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O. Cada R^f y R^g, independientemente, pueden ser hidrógeno o alquilo. T^1 puede ser $-C(O)(OR^f)$. T^1 puede ser $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, tetrazolilo o $-S(O)_2OR^f$. X^6 puede ser un grupo electroaceptor. X^6 puede ser halo, alquilo o haloalquilo. Cada G, independientemente, puede ser fluoro o hidroxi.

En algunas circunstancias, Cy puede tener la fórmula:



Z^1 puede ser un enlace, $-[C(R^dR^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$.

Z^2 puede ser un enlace, $-[C(R^dR^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$.

Z^3 puede ser un enlace, $-[C(R^dR^e)]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$.

Cada una de x, y, y z, independientemente, pueden ser 1, 2 ó 3.

Cada R^d, y cada R^e, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo.

R^{1a} y R^{1b}, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. R^{1a} y

R^{1b}, cuando se toman juntos, pueden ser alquileno C_2-C_5 o alquenileno C_2-C_5.

R^{2a} y R^{2b}, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, NR^fR^g, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

R^{1a} y R^{2a}, cuando se toman juntos, pueden ser alquileno C_1-C_5 o alquenileno C_2-C_5.

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} pueden estar cada uno, independientemente, sustituidos con 0-5 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, o $-CO_2R^f$.

R^{1a} y R^{2a} pueden ser ambos hidrógeno. Z^1 puede ser $-CH_2CH_2-$. Z^2 puede ser $-CH_2-$. Z^3 puede ser un enlace.

R^{1b} puede ser fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-

butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, o ciclohexiloxi.

En algunas circunstancias, W es O, Z^1 es $[C(R^dR^e)]_x$, Z^2 es $-[C(R^dR^e)]_y-$, y Z^3 es $-[C(R^dR^e)]_z-$. En algunas circunstancias, X_2 es metilo. En algunas circunstancias, W es -O-.

En otro aspecto, una composición farmacéutica incluye un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente.

En otro aspecto, un método para la prevención o tratamiento de un síntoma o afección patológica en un mamífero, donde la actividad de los receptores de esfingosina-1-fosfato está implicada y el agonismo de dicha actividad es deseado, incluye administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

En otro aspecto, un método para la prevención o tratamiento de un síntoma o afección patológica en un mamífero, donde la actividad de S1P liasa está implicada y la inhibición de S1P liasa es deseada, incluye administrar

a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

En otro aspecto, un método para la prevención o tratamiento de un síntoma o afección patológica en un mamífero, donde la actividad de los receptores de esfingosina-1-fosfato está implicada y el antagonismo de dicha actividad es deseado, incluye administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

En otro aspecto, la afección patológica puede ser esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, transplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesiones por isquemia-reperfusión, tumores sólidos, metástasis tumoral, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades virales agudas, afecciones inflamatorias intestinales, diabetes insulinodependiente y no insulinodependiente, inhibición de la migración celular, proliferación excesiva y secreción de citocinas efectoras, o la falta de secreción de la citocina supresora IL-10.

En otro aspecto, el compuesto exhibe actividad agonista de $S1P_1$. En otro aspecto, el compuesto exhibe

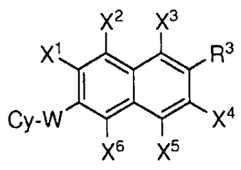
actividad agonista de $S1P_1$ y está sustancialmente libre de actividad agonista y antagonista de $S1P_3$.

En otro aspecto, el compuesto exhibe actividad antagonista de $S1P_5$. En otro aspecto, el compuesto exhibe actividad agonista de $S1P_5$.

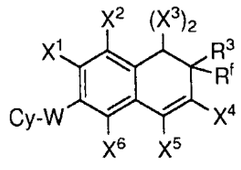
En otro aspecto, el compuesto exhibe actividad antagonista de $S1P_4$. En otro aspecto, el compuesto exhibe actividad agonista de $S1P_4$.

En otra modalidad, la invención se dirige a ejemplos que tienen la fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de la misma o, cuando el ejemplo que tiene la fórmula (I) es una sal, es una base libre de esa sal.

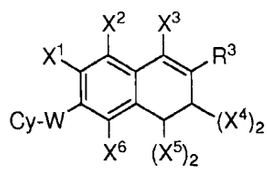
El compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto de la fórmula (IIa)-(IId):



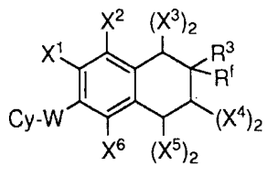
(IIa)



(IIb)



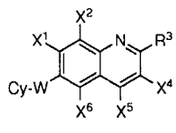
(IIc)

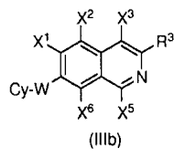


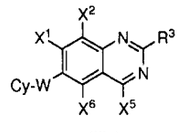
(IId)

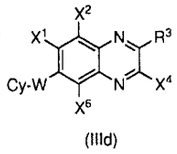
;

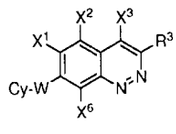
un compuesto de la fórmula (IIIa)-(IIIg):

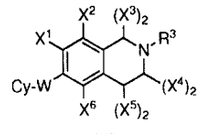

(IIIa)

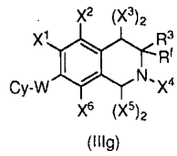

(IIIb)


(IIIc)


(IIId)

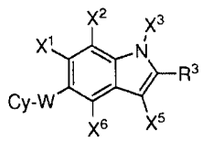

(IIIe)

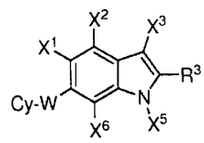

(IIIf)

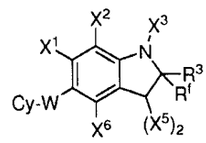

(IIIg)

;

un compuesto de la fórmula (IVa)-(IVc):

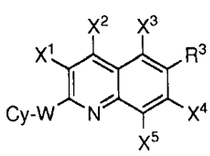

(IVa)

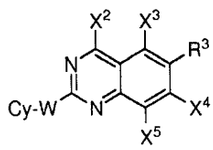

(IVb)

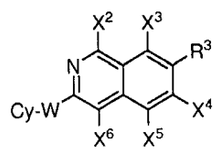

(IVc)

;

un compuesto de la fórmula (Va)-(Vc):

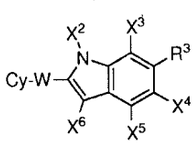

(Va)

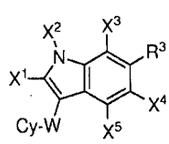

(Vb)

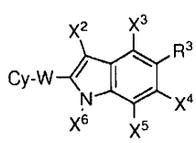

(Vc)

;

o un compuesto de la fórmula (VIa)-(VIc):


(VIa)


(VIb)


(VIc)

45

En determinadas circunstancias, el compuesto es de la fórmula (IIa), (IIIa) o (IIIb).

Los detalles de una o más modalidades se establecen en la descripción adjunta a continuación. Otras características, objetos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente: S1P, esfingosina-1-fosfato; $S1P_{1-5}$, tipos de receptores de S1P 1-5; GPCR, receptores acoplados a la proteína G; SAR, relación estructura-actividad; EDG, gen de diferenciación de la célula endotelial; EAE, encefalomielitis autoinmune experimental; NOD diabético no obeso; TNFα, factor de necrosis tumoral *alfa*; HDL, lipoproteína de alta densidad; y RT-PCR, reacciones en cadena de polimerasa de transcripción inversa.

Los valores mencionados a continuación para los radicales, sustituyentes, e intervalos, son simplemente a modo de ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes. Los compuestos descritos incluyen compuestos de la fórmula I que tienen cualquier combinación de los valores, valores específicos, valores

más específicos, y valores preferidos descritos en la presente.

El término "halógeno" o "halo" incluye bromo, cloro, fluoro, y yodo. El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo que porta al menos un sustituyente de halógeno, los ejemplos no taxativos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluoroetilo, triclorometilo, o trifluorometilo y similares.

El término "alquilo C_1-C_{20}" se refiere a un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene de uno a veinte carbonos. Los ejemplos no taxativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, oroctilo y similares.

El término "alquenilo C_2-C_{20}" se refiere a un grupo ramificado o lineal no saturado olefínicamente que tiene de dos a veinte átomos de carbono y al menos un enlace doble. Típicamente, los grupos alquenilo C_2-C_{20} incluyen, pero no se limitan a, 1-propenilo, 2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, hexenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, u octenilo y similares.

El término alquinilo (C_2-C_{20}) puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo,

1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, o 5-hexinilo, y similares.

El término "alcoxi C_1-C_{10}" se refiere a un grupo alquilo unido mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos de alcoxi (C_1-C_{10}) pueden ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi, o hexiloxi, y similares.

El término "cicloalquilo C_3-C_{12}" se refiere a un grupo alquilo cíclico, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y similares. Los grupos cicloalquilos incluyen grupos bicíclicos tales como decalinilo, grupos bicíclicos puenteados tales como norbornilo o biciclo[2.2.2]octilo, tricíclico, tricíclico puenteado tal como adamantilo, o grupos bicíclicos o tricíclicos ligados a espiro.

El término "arilo C_6-C_{14}" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluye, pero no se limita a, fenilo, bencilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, o antracilo, y similares.

El término "arilo(C_1-C_{20})alquilo" o "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un

sistema de anillo carbocíclico mono o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluyen un grupo tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, o indenilo, y similares. Los ejemplos no taxativos de arilalquilo incluyen bencilo, o feniletilo, y similares.

El término "grupo heterocíclico C_1-C_{14}" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (opcionalmente en cada anillo) donde los heteroátomos son oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "heteroarilo C_4-C_{14}" se refiere a un sistema de anillo cíclico mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene uno, dos, o tres heteroátomos (opcionalmente en cada anillo) donde los heteroátomos son oxígeno, azufre o nitrógeno. Los ejemplos no taxativos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, o piridilo, y similares.

El término "análogo de fosfato" y "análogo de fosfonato" comprenden análogos de fosfato y fosfonato donde el átomo de fósforo está en el estado de oxidación +5 y uno o más de los átomos de oxígeno se reemplaza con una porción que no sea de oxígeno, incluyendo, por ejemplo, análogos de fosfato fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselenoato, fosforodiselenoato, fosforoanilotioato, fosforanilidato,

fosforamidato o boronofosfatos, y similares, que incluyen contraiones asociados, por ej., H^+, NH_4^+, Na^+, o K^+, y similares si dichos contraiones están presentes.

El término "fosfonato sustituido con *alfa*" incluye grupos de fosfonato ($-CH_2PO_3H_2$) que están sustituidos en el *alfa*-carbono tales como $-CHFPO_3H_2$, $-CF_2PO_3H_2$, $-CHOHPO_3H_2$, o $-C=OPO_3H_2$) y similares.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar, tal como la solución salina amortiguada con fosfato, hidroxipropil beta-ciclodextrinas (HO-propil beta ciclodextrinas), agua, emulsiones tales como una emulsión de aceite/agua o agua/aceite, y diversos tipos de agentes humectantes. El término también comprende cualquiera de los agentes aprobados por un organismo regulador del gobierno federal de los Estados Unidos o listado en la farmacopea estadounidense para su uso en animales, incluyendo humanos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos descritos y que no son indeseables biológicamente o de otra forma. En muchos casos, los compuestos descritos son capaces de formar sales ácidas o básicas en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se convierte en condiciones fisiológicas, por ej., mediante solvólisis o metabólicamente, a un compuesto que es farmacéuticamente activo, tal como un compuesto de la fórmula (I). Un profármaco puede ser un derivado de un compuesto de la fórmula (I) que contiene una porción de éster de ácido carboxílico o fosfórico o amida que puede ser escindida en condiciones fisiológicas. Un profármaco que contiene dicha porción puede prepararse según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante el tratamiento de un compuesto de esta invención que contiene una porción de amino, amido o hidroxilo con un agente de derivación adecuado, por ejemplo, un haluro de ácido carboxílico o fosfórico o un anhídrido de ácido, o mediante la conversión de una porción de carboxilo a un éster o una amida. Los metabolitos de los compuestos de la fórmula (I) también pueden ser farmacéuticamente activos.

Una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para producir un efecto seleccionado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un agonista del receptor de S1P es una cantidad que disminuye la actividad de señalización celular del receptor de S1P.

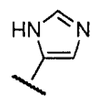
Los compuestos descritos pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente descripción, debe entenderse que cualquier

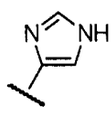
estructura que no designe la estereoquímica abarca los diversos isómeros ópticos (por ej., diastereómero y enantiómeros), así como también las mezclas de los mismos (tal como una mezcla racémica). Los compuestos pueden ser compuestos etiquetados isotópicamente, por ejemplo, compuestos que incluyen diversos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluoro, yodo, o cloro.

Los compuestos descritos pueden existir en formas tautoméricas y la invención incluye mezclas y tautómeros individuales. Por ejemplo, la siguiente estructura:



se entiende que representa una mezcla de las estructuras:



así como también 

.

Un "agente de modulación de S1P" se refiere a un compuesto o composición capaz de inducir un cambio detectable en la actividad del receptor de S1P *in vivo* o *in vitro* (por ej., al menos un aumento o una disminución del 10% en la actividad de S1P según se mide por 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 $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$, o $S1P_5$), a menos que se indique el subtipo específico.

Los expertos en los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos descritos que tienen centros quirales pueden existir en y estar aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Debe entenderse que los compuestos revelados abarcan cualquier forma racémica, ópticamente activa o estereoisomérica, o mezclas de las mismas. En la técnica se sabe cómo preparar dichas formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, síntesis de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la actividad agonista de S1P utilizando las pruebas estándar descritas en la presente, o utilizando otras pruebas similares conocidas en la técnica. Además, algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo.

Los posibles usos de un agonista del receptor de S1P, y agonistas selectivos del tipo de receptor de $S1P_1$ particularmente incluyen, pero no se limitan a, la prevención o el tratamiento de un síntoma o una afección patológica en un mamífero. Por ejemplo, la afección puede incluir asma, neuropatías inflamatorias, artritis, lupus

eritematoso, psoriasis, lesiones por isquemia-reperfusión, tumores sólidos, metástasis tumoral, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades virales agudas, o diabetes insulinodependiente y no insulinodependiente. La afección puede alterar el tráfico de linfocitos como un método para el tratamiento del dolor neuropático, el dolor causado por la inflamación (por ej., donde las prostaglandinas están implicadas) o para el tratamiento de patologías autoinmunes tales como uveítis, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, trastornos inflamatorios crónicos, enfermedad inflamatoria intestinal (por ej., la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), esclerosis múltiple, y endoprótesis eluyentes de fármacos. Los usos adicionales pueden incluir el tratamiento de enfermedades degenerativas del cerebro, enfermedades cardíacas, cánceres, o hepatitis C. Véase, por ejemplo, WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028, y WO 2006/072562, cada una de las cuales se incorporan en su totalidad mediante esta referencia. Una clase de compuestos agonistas de S1P se describe en la Solicitud estadounidense provisional n° 60/956,111, presentada el 15 de agosto de 2007, y en la PCT/US2008/073378, presentada el 15 de agosto de 2008, cada una de las cuales se incorporan en su totalidad mediante esta referencia.

Los posibles usos de un antagonista del receptor de S1P, y antagonistas selectivos del tipo de receptor de $S1P_5$

particularmente incluyen, pero no se limitan a, la prevención o el tratamiento de un síntoma o una afección patológica en un mamífero. Por ejemplo, la afección puede incluir la inhibición de la migración celular de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC). En otro ejemplo, un antagonista selectivo del tipo de receptor de $S1P_5$ podría no inducir linfopenia, logrando por lo tanto una eficacia parcial sin inmunosupresión.

Los posibles usos de un antagonista del receptor de S1P, y antagonistas selectivos del tipo de receptor de $S1P_4$ particularmente incluyen, pero no se limitan a, la prevención o el tratamiento de un síntoma o una afección patológica en un mamífero.

El "tratamiento" de la esclerosis múltiple incluye tratar varias formas de esta enfermedad incluyendo la recaída-remisión, progresiva crónica, y el agonista/antagonista del receptor de S1P puede utilizarse solo o en combinación con otros agentes para aliviar los signos y síntomas de la enfermedad así como también profilácticamente.

Además, los compuestos descritos pueden utilizarse para alterar el tráfico de linfocitos como un método para prolongar la supervivencia del aloinjerto, por ejemplo, el transplante, incluyendo los transplantes de órgano sólido,

tratamiento de la enfermedad hospedador contra injerto, transplante de médula ósea, y similares.

Además, los compuestos descritos pueden utilizarse para inhibir la autotaxina. Se ha demostrado que la autotaxina, una fosfodiesterasa plasmática, experimenta una inhibición del producto final. La autotaxina hidroliza varios sustratos para proporcionar ácido lisofosfatídico y esfingosina-1-fosfato, y ha estado implicada en la progresión y angiogénesis del cáncer. Por lo tanto, los profármacos agonistas del receptor de S1P de los compuestos descritos pueden utilizarse para inhibir la autotaxina. Esta actividad puede combinarse con un agonismo en los receptores de S1P o puede ser independiente de dicha actividad.

Los compuestos descritos pueden ser útiles para la inhibición de la esfingosina cinasa (es decir, de la esfingosina cinasa I, esfingosina cinasa II, o ambas). La esfingosina cinasa es una enzima intracelular que cataliza la formación de S1P de la esfingosina y un trifosfato nucleótido (por ej., ATP). La inhibición de la esfingosina cinasa puede reducir la formación de S1P y, por lo tanto, reducir el suministro de S1P disponible para activar la señalización en los receptores de S1P. Por consiguiente, los inhibidores de la esfingosina cinasa pueden ser útiles en la modulación de la función del sistema inmune. Por lo

tanto, los compuestos descritos pueden utilizarse para inhibir la esfingosina cinasa. Esta inhibición puede tener lugar conjuntamente con la actividad del receptor de S1P, o ser independiente de la actividad de cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos descritos pueden ser útiles para la inhibición de S1P liasa. S1P liasa es una enzima intracelular que degrada irreversiblemente a S1P. La inhibición de S1P liasa interrumpe el tráfico de linfocitos con la linfopenia concomitante. Por consiguiente, los inhibidores de S1P liasa pueden ser útiles en la modulación de la función del sistema inmune. Por lo tanto, los compuestos descritos pueden utilizarse para inhibir S1P liasa. Esta inhibición puede tener lugar conjuntamente con la actividad del receptor de S1P, o ser independiente de la actividad de cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos descritos pueden ser útiles como antagonistas del receptor cannabinoide CB_1. El antagonismo CB_1 está asociado con una disminución del peso corporal y una mejora en los perfiles de lípidos en la sangre. El antagonismo CB_1 puede tener lugar conjuntamente con la actividad del receptor de S1P, o ser independiente de la actividad de cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos descritos pueden ser útiles para la inhibición del grupo IVA PLA_2 citosólica ($cPLA_2$). La $cPLA_2$ cataliza la liberación de ácidos eicosanoicos (por ej., ácido araquidónico). Los ácidos eicosanoicos se transforman en eicosanoides proinflamatorios tales como las prostaglandinas y los leucotrienos. Por lo tanto, los compuestos descritos pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. Esta inhibición puede tener lugar conjuntamente con la actividad del receptor de S1P, o ser independiente de la actividad de cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos descritos pueden ser útiles para la inhibición de la cinasa lipídica de sustrato múltiple (MuLK). La MuLK se expresa en gran medida en muchas células tumorales humanas y por lo tanto su inhibición puede enlentecer el crecimiento o la propagación de los tumores.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir los compuestos de la fórmula I. Más particularmente, dichos compuestos pueden ser formulados como composiciones farmacéuticas utilizando portadores, rellenos, agentes solubilizantes y estabilizadores estándar farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se utiliza una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula I, o una sal, un análogo, un derivado o una modificación de los mismos, como

se describió en la presente, para administrar el compuesto adecuado a un sujeto.

Los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que incluye administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y el método descritos se dirigen a los análogos de la esfingosina-1-fosfato (S1P) que tienen actividad como agonistas del receptor o antagonistas del receptor en uno o más de los receptores de S1P, específicamente los tipos de receptor $S1P_1$, $S1P_4$ o $S1P_5$. Los compuestos y el método descritos incluyen compuestos que tienen una porción de fosfato y compuestos con sustitutos de fosfato resistentes a la hidrólisis tales como fosfonatos, fosfonatos sustituidos con alfa (particularmente donde la sustitución con alfa es un halógeno), o fosfotionatos.

En casos donde los compuestos de la fórmula I son lo suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, la preparación y administración de los compuestos como sales

farmacéuticamente aceptables pueden ser apropiadas. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánicas formadas con ácidos que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α-cetoglutarato, o α-glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas, incluyendo sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato, y carbonato.

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

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, de manera no taxativa, 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 mezcladas donde al menos dos de los sustituyentes de la amina son diferentes y son alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterocíclico y similares. También se encuentran incluidas las aminas en las cuales los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Los ejemplos no taxativos de aminas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetil-aminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-

alquilglucaminas, teobromo, purina, piperazina, piperidina, morfolina, o N-etilpiperidina, y similares. También debe entenderse que otros derivados del ácido carboxílico serían útiles, por ejemplo, amidas del ácido carboxílico, incluyendo carboxamidas, carboxamidas de alquilo inferior, carboxamidas de dialquilo y similares.

Los compuestos de la fórmula I pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un mamífero hospedador, tal como un paciente humano en diversas formas adaptadas a la vía de administración escogida, por ej., oralmente o parenteralmente, como gotas para los ojos, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por lo tanto, los presentes compuestos pueden administrarse de forma sistémica, por ej., oralmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina duras o blandas, pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y utilizarse en forma de comprimidos que pueden ser ingeridos, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, u obleas, y similares. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al

menos aproximadamente 0.1% del compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y las preparaciones puede, por supuesto, variar y puede convenientemente ubicarse entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria determinada. La cantidad de componente activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, pastillas, píldoras, cápsulas y similares, también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede agregarse un agente endulzante tal como sucarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria, o cereza. Cuando la formas de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo antemencionado, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o polietilenglicol. Otros materiales diversos pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otra manera la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertos con gelatina, cera, goma laca o azúcar y

similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sucrosa o fructosa como agente endulzante, metilo o propilparabenos como conservantes, un tinte y saborizante tal como sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado para la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxica en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede ser incorporado a preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso normales, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas para la inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo, que se adaptan para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones

inyectables o infundibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un solvente o un medio de dispersión líquido que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, o ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, manteniendo el tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones o utilizando tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, o timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, amortiguadores o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ocasionarse mediante el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes de los mencionados anteriormente,

según sea necesario, seguido por la esterilización de filtro. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y la liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional presente en las soluciones previamente filtradas en condiciones estériles.

Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, por ej., cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos sobre la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Ejemplos de los portadores sólidos incluyen 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 cuales se puede disolver o dispersar los presentes compuestos en niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden agregar adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso determinado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse con

almohadillas absorbentes, utilizadas para impregnar vendajes u otros apósitos, o rociar sobre el área afectada utilizando pulverizadores de aerosol o bomba.

También pueden utilizarse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, ésteres o sales de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con portadores líquidos para formar pastas, geles, ungüentos, jabones y similares que se puedan esparcir para aplicación directamente a la piel del individuo.

Ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden utilizarse para la administración de los compuestos de la fórmula I en la piel son conocidos en la técnica, por ejemplo, véase, Jacquet et ál. (patente estadounidense No. 4,608,392), Geria (patente estadounidense No. 4,992,478), Smith et ál. (patente estadounidense No. 4,559,157) y Wortzman (patente estadounidense No. 4,820,508), cada una de las cuales se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

Las dosificaciones útiles de los compuestos de la fórmula I pueden determinarse comparando su actividad in vitro y su actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones y otros animales a humanos son conocidos en la

técnica; por ejemplo, véase la patente estadounidense No. 4,938,949, que se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

Generalmente, la concentración del compuesto/de los compuestos de la fórmula I en una composición líquida, tal como una loción, será de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 25 por ciento en peso, de preferencia aproximadamente 0.5-10 por ciento en peso. La concentración en una composición semi-sólida o sólida tal como un gel o un polvo será de aproximadamente 0.1-5% en peso, de preferencia aproximadamente 0.5-2.5 por ciento en peso en función del peso total de la composición.

La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivado del mismo, necesario para su utilización en el tratamiento, variará no solamente con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y condición del paciente y en última instancia quedará a discreción del médico tratante. Sin embargo, en general la dosis se ubicará en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal por día.

El compuesto se administra convenientemente en la forma de dosificación unitaria; por ejemplo, conteniendo 0.01 a 10 mg, o 0.05 a 1 mg, del ingrediente activo por

forma de dosificación unitaria. En algunas modalidades, una dosis de 5mg/kg o menos es adecuada.

Idealmente, el ingrediente activo debe ser administrado para lograr concentraciones de plasma pico del compuesto activo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 75 µM, de preferencia, de aproximadamente 1 a 50 µM, de mayor preferencia, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 µM. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución de 0.05 a 5% del ingrediente activo, opcionalmente en una solución salina, o administrarse oralmente como un bolo que contiene aproximadamente 1-100 mg del ingrediente activo. Los niveles de sangre deseados pueden mantenerse mediante infusión continua para proporcionar aproximadamente 0.01-5.0 mg/kg/hr o mediante infusiones intermitentes que contengan aproximadamente 0.4-15 mg/kg del ingrediente/los ingredientes activo/s.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis individual o como dosis divididas administradas en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro, o más subdosis por día. La subdosis puede ser aún más dividida, por ej., en varias administraciones separadas ligeramente espaciadas; tales como múltiples inhalaciones de un insulfador o mediante aplicación de una pluralidad de gotas en los ojos.

El método descrito incluye un kit que comprende un compuesto de la fórmula I y material instructivo que describe la administración del compuesto o una composición que comprende el compuesto a una célula o a un sujeto. Debe interpretarse que esto incluye otras modalidades de kits que son conocidos para los expertos en la técnica. Dicho kit comprende un solvente (de preferencia estéril) para la disolución o suspensión del compuesto o composición antes de administrar el compuesto o composición a una célula o a un sujeto. De preferencia, el sujeto es un humano.

Los compuestos pueden tener un EC_{50} de entre 5 nM y 3 µM cuando actúan como agonistas selectivos para los receptores de $S1P_1$. Si bien el EC_{50} de determinados compuestos que actúan como agonistas de los receptores de $S1P_1$ y $S1P_3$ puede superar los 5000nM, estos mismos compuestos pueden tener un EC_{50} de 0.2 nM - 700 nM cuando actúan como antagonistas selectivos para los receptores de S1P5 y 50nM-3µM cuando actúan como antagonistas selectivos para los receptores de $S1P_4$.

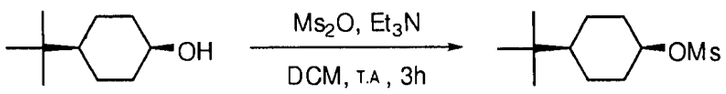
De acuerdo a los compuestos y métodos descritos, como se describió anteriormente o como se establece en los Ejemplos a continuación, se pueden emplear técnicas convencionales químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biología molecular, de microbiología, e *in vivo* que son conocidas para los expertos en la técnica.

Tales técnicas se explican exhaustivamente en la bibliografía.

Los siguientes ejemplos prácticos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de ninguna forma el resto de la descripción. Por lo tanto, los ejemplos deben interpretarse como abarcativos de cualquiera y todas las variaciones que resulten evidentes a partir de lo que se enseña en la presente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: metanosulfonato de cis-4-terc-butilciclohexilo

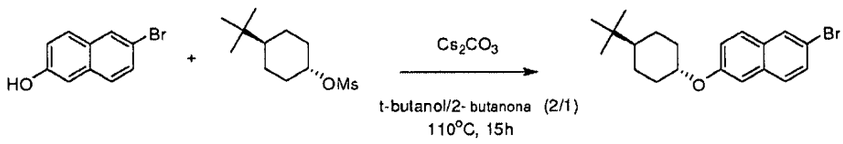


Se disolvió cis-4-t-butilciclohexanol (6.0 g, 38.5 mmol, 1.0 eq.) en diclorometano (10 mL). Luego se agregó el anhídrido metansulfónico (8.03 g, 46.2 mmol, 1.1 eq.) lentamente a la mezcla a 0°C. Luego se agregó trietilamina (6.4 mL, 46.2 mmol, 1.5 eq.) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se concentró para proporcionar el producto como un polvo blanco (8.0 g, rendimiento: 90%). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

71

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).

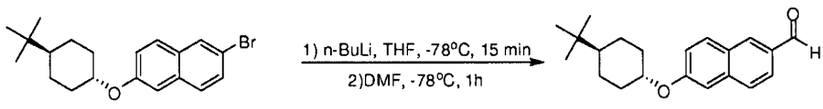
Ejemplo 2: 2-bromo-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno



Se disolvió 6-bromonaftalen-2-ol (CAS no. 15231-91-1) (3.0 g, 14.8 mmol, 1.0 eq.) en una mezcla de t-butanol/2-butanona (4 mL/2 mL). Luego se agregó 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. Luego se agregó metanosulfonato de trans-4-terc-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 utilizando éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-bromo-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno como un sólido levemente amarillo (1.7 g, rendimiento: 32%). ESI-MS: 361.0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

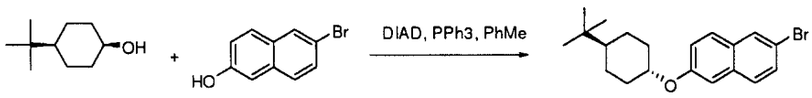
72

Ejemplo 3: 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído



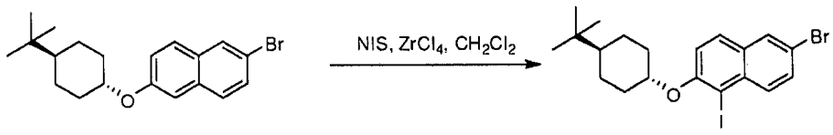
Se disolvió 2-bromo-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno (2.249 g, 6.25 mmol, 1.0 eq.) en THF (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se agregó gota a gota una solución de n-BuLi en THF (2.5 M, 7.5 mL, 18.8 mmol, 3.0 eq.) a la mezcla. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. Luego se agregó DMF (2.4 mL, 31.2 mmol, 5.0 eq.) a la mezcla y se agitó a -78°C durante 1 h. Cuando la reacción se finalizó, se agregó HCl 1 M para ajustar el pH hasta 6. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) como eluyente para proporcionar 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído como un sólido blanco (1.16 g, 60 %). EDI-MS: 311.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Ejemplo 4: 2-bromo-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno (síntesis alternativa)



A una solución de 6-bromo naftaleno-2-ol (100.0 g, 450.1 mmol), trifenilfosfina (230 g, 877.8 mmol, 2.0 eq) y cis-4-t-butilciclohexanol (105.4 g, 675.7 mmol; 1.5 eq) en tolueno (1.5 L), se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (170 g, 850.0 mmol, 2.0 eq) a 0°C. La adición tardó ~2 hrs y la mezcla resultante se calentó hasta 26-30°C. Luego de 24 hrs, la cromatografía de capa fina mostró un consumo casi completo del 6-bromonaftaleno-2-ol. La mezcla luego se enfrió hasta 5°C y se agitó a esa temperatura durante 2 hrs, durante las cuales los sólidos se precipitaron y se filtraron. El filtrado se concentró hasta casi sequedad para proporcionar un aceite, el cual se absorbió en 200 mL de cloruro de metileno y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con 100% de éter de petróleo. Luego de la concentración, se obtuvieron 127 g del producto como un sólido blanco (rendimiento: 79.1%). EDI-MS: 361.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5: 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-yodonaftaleno

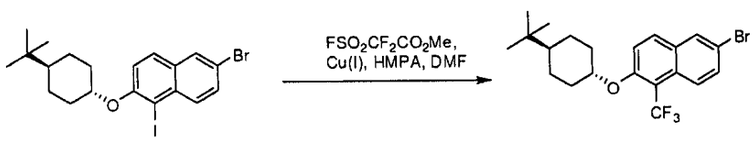


Una solución de 2-bromo-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno (160.0 g, 444.4 mmol) en

74

cloruro de metileno (2.5 L) se purgó en una atmósfera de argón. Se agregó 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 monitoreó mediante ^1H NMR y mostró una conversión completa al producto luego de 30 minutos. Luego la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar ~250 g brutos como un sólido color pardo. El material bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexanos para proporcionar 200 g del producto deseado como un sólido color pardo (rendimiento: 92.6%). EDI-MS: 487.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6: 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno

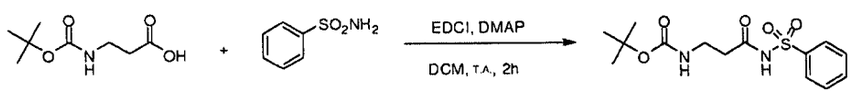


Una solución de 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)1-yodonaftaleno (210.0 g, 433 mmol), hexametilfosforamida (386.4 g, 2.16 mol; 5 eq) en N,N-dimetilformamida (2.0 L) se desgasificó mediante agitación al vacío y el vacío se reemplazó por argón (4 veces). A esta mezcla se agregó yoduro de cobre(I) (140.0 g, 735 mmol; 1.7 eq) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (415 g, 2.16 mol; 5 eq). La mezcla de reacción se calentó a

75

80°C en una atmósfera de argón. Luego de agitar durante 6 hrs, la cromatografía de capa fina mostró una conversión completa al producto. Se agregó una solución de $NaHCO_3$ saturado para ajustar el pH final hasta 9~10 seguida por la adición de EtOAc (3.5 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (2.5 L tres veces), y se lavó con salmuera (1.0 L cuatro veces), luego se secó sobre Na_2SO_4 (500 g). El solvente se retiró a presión reducida para proporcionar 195 g brutos como un sólido blanquecino pegajoso con una pureza de >90%, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con 0-30% de EtOAc en hexanos para producir el producto final (156 g, 84.3%). EDI-MS: 430.0 $(M+H)^+$.

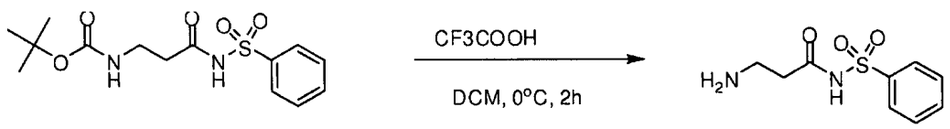
Ejemplo 7: 3-oxo-3-(fenilsulfonamido)propilcarbamato de terc-butilo



Se disolvió ácido 3-(Terc-butoxicarbonilamino)propanoico(4 g, 21.2 mmol, 1.0 eq.) en DCM (100 mL). Luego se agregaron fenilsulfonamida (15.1 mmol, 0.7 eq.), EDCI (3.45 g, 18.2 mmol, 0.85 eq.) y DMAP (0.37 g, 3 mmol, 0.15 eq.) a la mezcla y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó agua helada (100 mL). La mezcla se agitó durante 15 min., se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó mediante 5% de HCl, salmuera, se secó

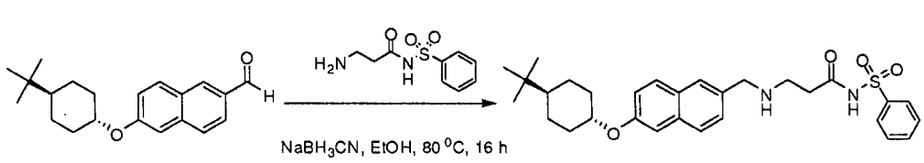
sobre Na_2SO_4, se concentró para producir 3-oxo-3-(fenilsulfonamido)propilcarbamato de terc-butilo 5.3 g, un aceite gris, 100%. EDI-MS: 329.0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.52~9.43 (brs, 1H), 8.02~7.96 (m, 2H), 7.61~7.55 (m, 1H), 7.50~7.45 (m, 2H), 5.02~4.93 (m, 1H), 3.30~3.24 (m, 2H), 2.48~2.41 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

Ejemplo 8: 3-amino-N-(fenilsulfonil)propanamida



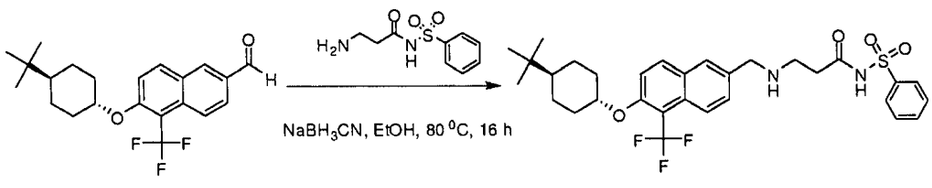
Se disolvió 3-oxo-3-(fenilsulfonamido)propilcarbamato de terc-butilo (3.6 g, 15.1 mmol) en diclorometano (60 mL). Luego se agregó CF_3COOH (1.1 mL, 0.3 mmol, 20 equiv) a la mezcla a 0°C y se agitó durante 2 h a 0°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 3-amino-N-(fenilsulfonil)propanamida como un sólido blanco (1.4 g, 40%). EDI-MS: 229.0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.79~7.71 (m, 2H), 7.70~7.43 (brs, 3H), 7.42~7.34 (m, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.24 (t, 2H).

Ejemplo 9: 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida



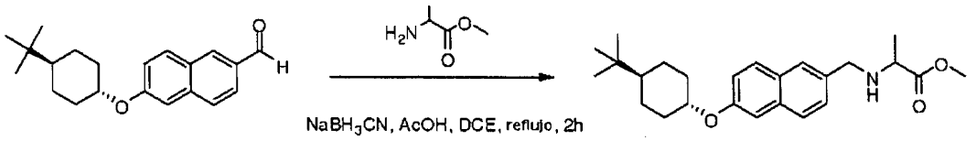
Se disolvieron 6-(Trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (300 mg, 0.96 mmol, 1 equiv) y 3-amino-N-(fenilsulfonil)propanamida (1.19 mmol, 1.5 equiv) en etanol anhidro. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Luego se agregó $NaBH_3CN$ (110 mg, 1.74 mmol, 2 equiv) a la mezcla y se agitó a 80°C durante 16 h. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (la fase móvil fue metanol:diclorometano 1:10) para producir 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamidas como un sólido blanco. 284 mg, sólido blanco, 62%. ESI-MS: 523.0 $(M+H)^+$. HPLC: 99.42%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.91 (s, 1H), 7.85~7.82 (m, 2H), 7.74~7.72 (m, 2H), 7.53~7.51(m, 1H), 7.41~7.35(m, 4H), 7.20~7.15 (m, 1H), 4.45~4.40 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.28~2.16 (m, 2H), 1.89~1.78 (m, 2H), 1.41~1.31 (m, 2H), 1.27~1.17 (m, 2H), 1.13~1.06 (m, 1H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 10: 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida



Se disolvieron 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (300 mg, 0.96 mmol, 1 equiv) y 3-amino-N-(fenilsulfonil)propanamida (1.19 mmol, 1.5 equiv) en etanol anhidro. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Luego se agregó $NaBH_3CN$ (110 mg, 1.74 mmol, 2 equiv) a la mezcla y se agitó a 80°C durante 16 h. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (la fase móvil fue metanol:diclorometano 1:10) para producir 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida como un sólido blanco. 120 mg, sólido blanco, 53%. ESI-MS: 591.0 $(M+H)^+$. HPLC: 98.05%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.22~8.13 (m, 1H), 8.11~8.04 (m, 2H), 7.79~7.63 (m, 4H), 7.45~7.30(m, 3H), 4.63~4.49(m, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.19~2.07 (m, 2H), 1.85~1.74 (m, 2H), 1.45~1.30 (m, 2H), 125~1.12 (m, 2H), 1.10~0.97 (m, 1H), 0.86 (s, 9H).

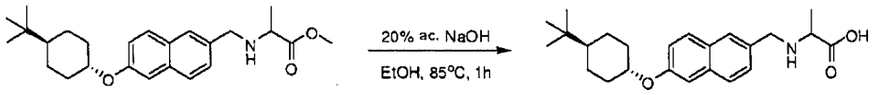
Ejemplo 11: 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo



Una mezcla de 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (155 mg, 0.5 mmol), 2-aminopropanoato de metilo (103 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) y AcOH (59 mg, 1.0

mmol, 2.0 equiv) en dicloroetano anhidro (20 mL) se sometió a reflujo durante 30 min, se enfrió hasta 23°C, se agregó $NaBH_3CN$ (60 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (diclorometano:metanol 20:1) para producir 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo como un sólido blanco (277 mg, rendimiento: 70%). ESI-MS: 398.1 $(M+H)^+$. HPLC: 96.09%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.28-4.33 (m, 3H), 4.13 (q, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.21 (d, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.31-1.37 (m, 2H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 1H), 0.85 (s, 9H).

Ejemplo 12: ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico

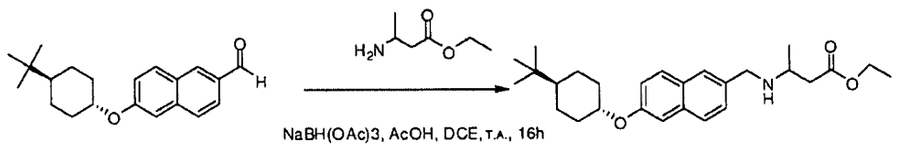


A una solución de 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo (100 mg, 0.25 mmol) en etanol (10 mL) se agregó NaOH acuoso (3 mL, 20%, 5.0 eq.) y se sometió a reflujo durante 1 hr. Luego la reacción se enfrió hasta 0°C , el pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 1 M, se concentró y el

80

residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó y se concentró para producir el ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico como un sólido blanco (70 mg, rendimiento: 75%). ESI-MS: 384.1 $(M+H)^+$. HPLC: 97.18%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.29-4.38 (m, 3H), 4.04 (q, 1H), 2.25 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.60 (d, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.21-1.31 (m, 2H),1.09-1.15 (m, 1H), 0.89 (s, 9H).

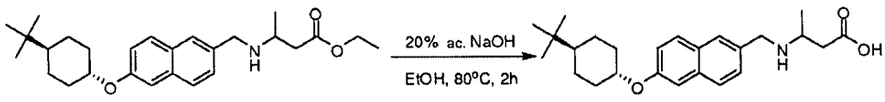
Ejemplo 13: 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)butanoato de etilo



Se disolvieron 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (30 mg, 0.097 mmol), 3-aminobutanoato de etilo (CAS no. 5303-65-1)(19 mg, 0.145 mmol), y ácido acético (17 mg, 0.291 mmol) en dicloroetano (2 mL). La mezcla se agitó a T.A. durante 10 mins. en una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó a la mezcla $NaBH(OAc)_3$ (41 mg, 0.194 mmol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 15 h. Luego se agregó $NaHCO_3$ saturado a la mezcla para ajustar el pH hasta 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando diclorometano:metanol 10:1 para producir

el producto 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)butanoato de etilo (40 mg, 88%) como un sólido levemente amarillo. ESI-MS: 426.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.65 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.26-1.09 (m, 9H), 0.90 (s, 9H).

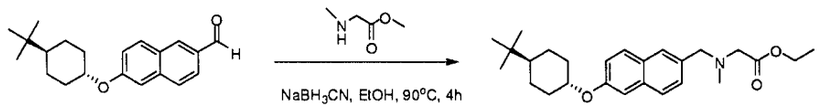
Ejemplo 14: ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)butanoico



La síntesis se realizó como se describe para el ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico.

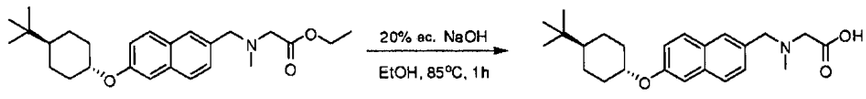
9 mg, aceite levemente amarillo, rendimiento: 27%. ESI-MS: 398.1 $(M+H)^+$. HPLC: 91.26%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.61 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.07 (t, 2H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.43-2.42 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.34-1.17 (m, 8H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 15: 2-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acetato de etilo



Una mezcla de 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (155 mg, 0.5 mmol) y 2-(metilamino)acetato de etilo (117 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) en etanol anhidro (20 mL) fue sometida a reflujo durante 2 hr y se evaporó al vacío hasta sequedad. Se agregó EtOH anhidro y se sometió a reflujo durante 1 hr, y luego la mezcla se enfrió hasta 23°C. Se agregó $NaBH_3CN$ (60 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (diclorometano:metanol 20:1) para proporcionar el producto 2-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acetato de etilo como un sólido blanco (82 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS: 411.3 $(M+H)^+$. HPLC: 98.93%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl^3$) δ 7.71-7.67 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.14-7.13 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.27 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

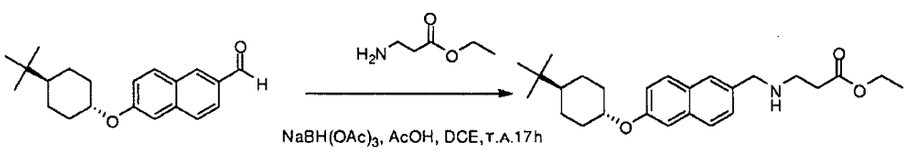
Ejemplo 16: ácido 2-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acético



La síntesis se realizó como se describe para el ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico.

14mg, sólido gris, rendimiento: 75%. ESI-MS: 383.3 $(M+H)^+$. HPLC: 95.11%. ^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 3H), 0.95 (s, 9H).

Ejemplo 17: 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de etilo

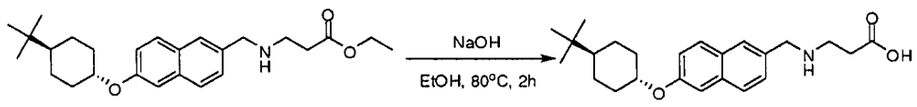


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)butanoato de etilo.

730 mg, sólido blanco, 40.9%. ESI-MS: 412.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.75 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.81 (t, 2H),

2.22-2.20 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 1.17-1.07 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

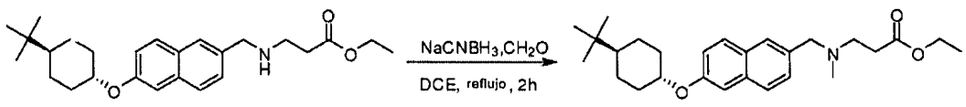
Ejemplo 18: ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico



La síntesis se realizó como se describe para el ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico.

593 mg, sólido beige, rendimiento: 87.2%. ESI-MS: 384.1 $(M+H)^+$. HPLC: 100%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.84 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.17 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).

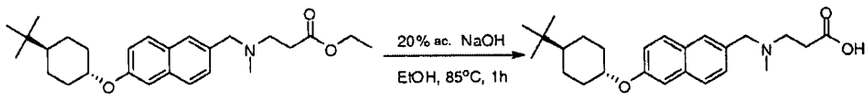
Ejemplo 19: 3-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)propanoato de etilo



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo.

100 mg, sólido blanco, rendimiento: 70%. ESI-MS: 426.3 $(M+H)^+$. HPLC: 90.71%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.73-7.76 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.31-4.37(m, 1H), 4.12-4.17 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (d, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.22-1.31 (m, 5H), 1.10-1.17 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

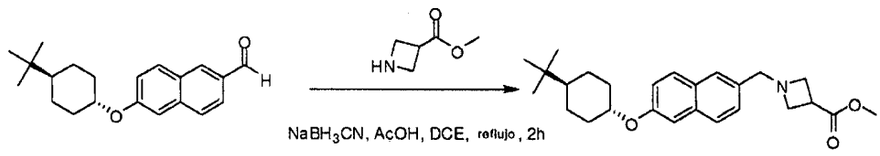
Ejemplo 20: ácido 3-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)propanoico



La síntesis se realizó como se describe para el ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico.

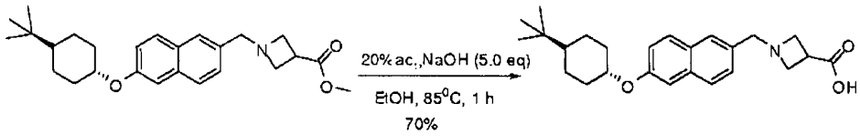
70 mg, sólido blanco, rendimiento: 75%. ESI-MS: 398.3 $(M+H)^+$. HPLC: 94.61%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.39-4.44 (m, 3H), 3.27 (br, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.21 (d, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.03-1.08 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).

Ejemplo 20: 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo. 150 mg, sólido blanco, rendimiento: 61%. ESI-MS: 410.3 $(M+H)^+$. HPLC: 92.03%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.32-4.39 (m, 5H), 3.72-3.77 (m, 4H), 2.26 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.24-1.31 (m, 2H), 1.11-1.17 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 21: ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



La síntesis se realizó como se describe para el ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico.

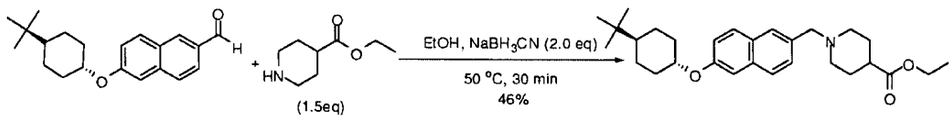
70 mg, sólido blanco, rendimiento: 70%. ESI-MS: 396.3 $(M+H)^+$. HPLC: 90.04%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.30-4.51 (m, 5H), 3.66-

87

La síntesis se realizó como se describe para el ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico.

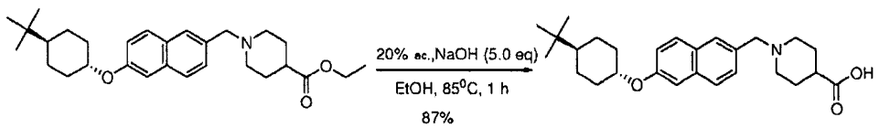
80 mg, sólido blanco, rendimiento: 55%. ESI-MS: 409.3 $(M+H)^+$. HPLC: 93,50%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.83 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.41-4.34 (m, 1H) 3.63-3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 4H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 1H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 24: 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acetato de etilo. 100 mg, sólido blanco, rendimiento: 46%. ESI-MS: 451.3 $(M+H)^+$. HPLC: 92.64%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.72 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.17 (d, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.09-3.08 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 3H), 2.29-2.26 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.43-1.43 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 6H), 0.88 (s, 9H).

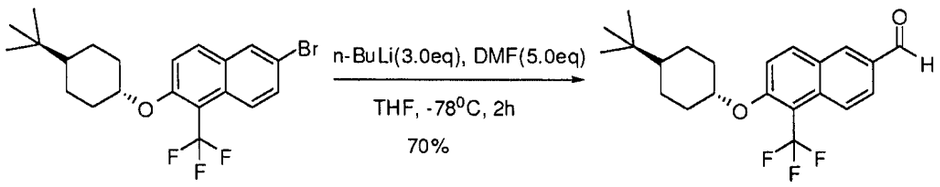
Ejemplo 25: ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico



La síntesis se realizó como se describe para el ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico.

70 mg, sólido blanco, rendimiento: 87%. ESI-MS: 423.3 $(M+H)^+$. HPLC: 94.25%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.86 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 4H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 3H), 0.93 (s, 9H).

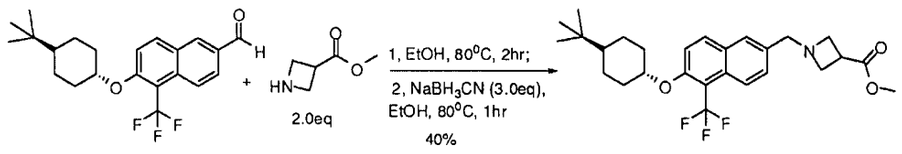
Ejemplo 26: 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído



A una solución de 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (1 g, 2.3 mmol) en THF (30 mL) se agregó n-BuLi (2.8 mL, 2.5M en THF, 3.0 equiv) gota a gota a -78°C en 30 min, luego se agregó lentamente DMF (840 mg, 11.5 mmol, 5.0 equiv) a -78°C. La

mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1.5 h. Luego se agregó una solución de NH_4Cl saturado a la mezcla para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 10:1) para producir el producto 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído como un sólido amarillo (608 mg, 70%) ESI-MS: 379.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.13 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.98-8.01 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.49-1.58 (q, 2H), 1.10-1.17 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)

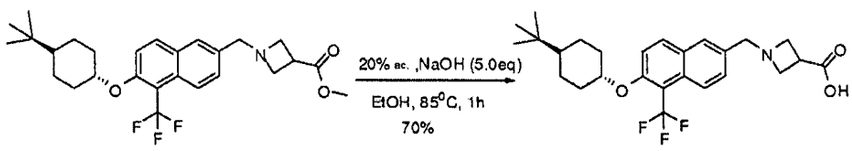
Ejemplo 27: 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (300 mg, 0.8 mmol) y azetidina-3-carboxilato de metilo (184 mg, 1.6 mmol, 2.0 equiv) en etanol anhidro (20 mL) se sometió a reflujo durante 2 h. Luego el solvente se retiró al vacío, se agregó etanol fresco y $NaBH_3CN$ (150 mg, 2.4 mmol, 3.0 equiv), la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se

purificó mediante cromatografía con gel de sílice (diclorometano:metanol 20:1) para producir 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (150 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS: 477.3 $(M+H)^+$. HPLC: 85.67% ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.09 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 3H),3.57 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.35-3.39 (m, 1H), 2.18 (d, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.43-1.52 (q, 2H), 1.09-1.22 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)

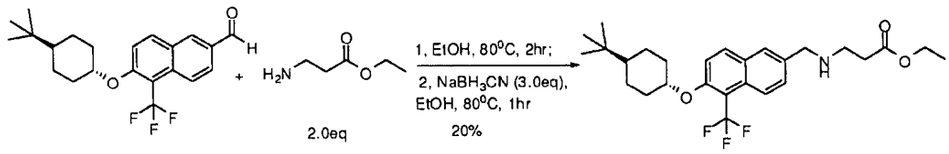
Ejemplo 28: ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



A una solución de 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0.25 mmol) en etanol (10 mL) se agregó NaOH acuoso (3 mL, 20%) y se sometió a reflujo durante 1 hr. Luego la reacción se enfrió hasta 0°C, el pH de la solución se ajustó hasta 6 con HCl 1 M, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-

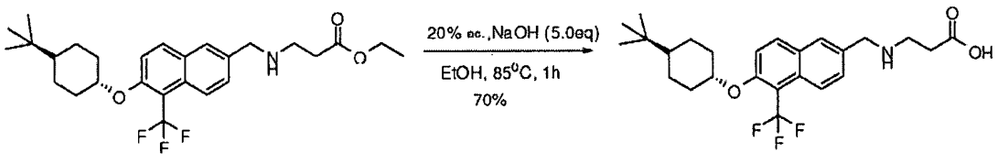
il)metil)azetidina-3-carboxílico como un sólido blanco (70 mg, rendimiento: 70%). ESI-MS: 464.2 $(M+H)^+$. HPLC: 98.64% ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.19 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.21 (d, 4H), 3.55-3.67 (m, 1H), 2.13 (d, 2H), 1.80 (d, 2H), 1.35-1.43 (q, 2H), 1.03-1.22 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

Ejemplo 29: 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de etilo



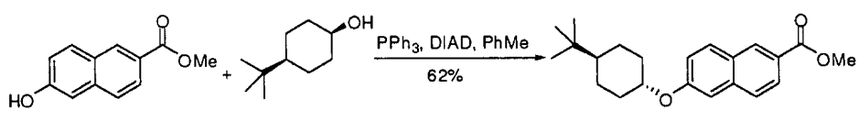
La síntesis se realizó como se describió para 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo. 50 mg, sólido blanco (rendimiento: 20%). ESI-MS: 480.3 $(M+H)^+$. HPLC: 89.20% ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.22 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.16 (d, 2H), 1.86 (d, 2H), 1.47-1.55 (q, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.09-1.13 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

Ejemplo 30: ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)propanoico



La síntesis se realizó como se describió para el ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico 30 mg, sólido blanco (rendimiento: 70%). ESI-MS: 452.2 $(M+H)^+$. HPLC: 94.35% ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.12 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 4.54-4.52 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.35-1.41 (q, 2H), 1.03-1.22 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

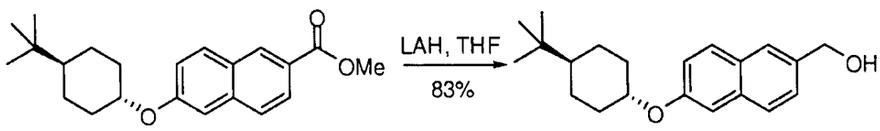
Ejemplo 31: 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftoato de metilo



Una mezcla de cis-4-terc-butilciclohexanol (927 mg, 0.00593 mol), éster metílico del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (1.00 g, 0.00494 mol) y trifenilfosfina (1560 mg, 0.00593 mol) en tolueno (10 mL, 0.1 mol) se calentó hasta reflujo y se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1.17 mL, 0.00593 mol) y se agitó y sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla se absorbió en

diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo:hexano (0:100 a 40:60) para proporcionar 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftoato de metilo como un sólido blanco (0,95g, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52-1.14 (m, 5H), 0.91 (s, 9H).

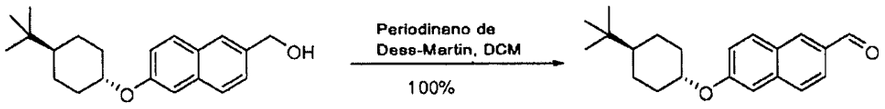
Ejemplo 32: (6-trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanol



Se disolvió 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftoato de metilo (950 mg, 0.0028 mol) en tetrahidrofurano (20 mL, 0.2 mol) y luego se agregó tetrahidroaluminato de litio 1.0 M en tetrahidrofurano (8.4 mL, 0.0084 mol) a 0°C. Luego de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó acetato de etilo y sal de Rochelle y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de la extracción con acetato de etilo seguida por la concentración a presión reducida, se obtuvo el producto (6-trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanol como un sólido blanco (770mg, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (m, 2H), 7.45 (d, J= 10.1 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 4.82

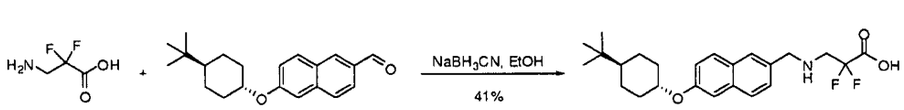
(AB, J= 16.1, 16.1Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 2.27-2.31 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.11-1.50 (m, 5H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 33: 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído



A (6-trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanol (150 mg, 0.480 mmol) en cloruro de metileno (5 mL, 80 mmol) se agregó periodinano de Dess-Martin (0.285 g, 0.672 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción bruta luego se pasó a través de un tapón de gel de sílice y el filtrado se concentró luego a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido blanco (0.150 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.10 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 2.31-2.29 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.54-1.11 (m, 5H), 0.92 (s, 9H).

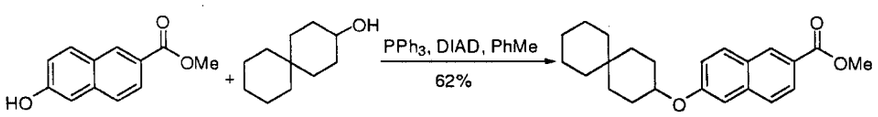
Ejemplo 34: ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-difluoropropanoico



Se calentó hasta reflujo una solución de 6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (150 mg, 0.483

mmol) y ácido 3-amino-2,2-difluoro-propiónico (60.4 mg, 0.483 mmol) en etanol (0.7 mL, 10 mmol) durante 2 h. La solución amarilla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó cianoborohidruro de sodio (36.4 mg, 0.580 mmol) a la solución en agitación. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 1h. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó ácido cítrico, y el solvente se retiró al vacío. El sólido resultante se suspendió en agua y se recogió mediante filtración. El filtrado se lavó exhaustivamente con agua (4 veces), éter (3 veces), y hexano (3 veces). El sólido resultante se secó en el filtro para dar el compuesto del título como un sólido blanco (128.8 mg, 64%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.4Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.61 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 2.28~2.31 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.49-1.14 (m, 5H), 0.94 (s, 9H).

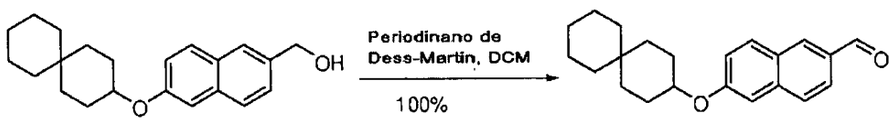
Ejemplo 35: 6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-2-naftoato de metilo



Una mezcla de espiro[5.5]undecan-3-ol (0.999 g, 0.00593 mol), metil éster del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (1.00 g, 0.00494 mol) y trifenilfosfina (1.56

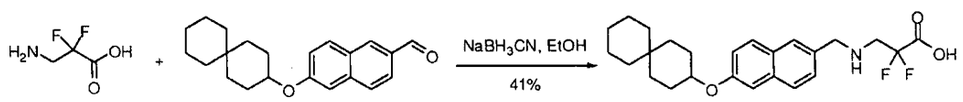
la eliminación del solvente al vacío, se obtuvo (6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metanol como un sólido blanco (0.28 g, 83%). ESI-MS: 307.5 $(M+H)^+$. 100%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.70 (m, 3H), 7.44 (d, J= 10.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 1.94-1.26 (m, 18H).

Ejemplo 37: 6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-2-naftaldehído



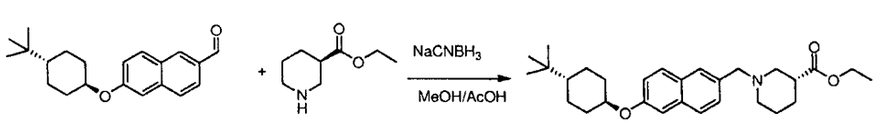
A [6-(espiro[5.5]undec-3-iloxi)-naftalen-2-il]-metanol (150 mg, 0.46 mmol) en cloruro de metileno (5 mL, 80 mmol) se agregó periodinano de Dess-Martin (0.274 g, 0.647 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción bruta luego se pasó a través de un tapón de gel de sílice, el filtrado se retiró al vacío para proporcionar 6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-2-naftaldehído como un sólido incoloro. (0.150 g, 100%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 1.96-1.29 (m, 18H).

Ejemplo 38: ácido 2,2-difluoro-3-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico



Se calentó hasta reflujo una solución de 6-(espiro[5,5]-undec-3-iloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (150 mg, 0.46 mmol) y ácido 3-amino-2,2-difluoro-propiónico (58.2 mg, 0.465 mmol) en etanol (0.7 mL, 10 mmol) durante 2 h. La solución amarilla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó cianoborohidruro de sodio (35.1 mg, 0.558 mmol) en porciones. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 1h. Luego la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó ácido cítrico. La solución se agitó durante varios minutos y el solvente se retiró al vacío. El sólido resultante se suspendió en agua y se filtró, y el sólido recogido se lavó exhaustivamente con agua (4 veces), éter (5 veces), y hexano (5 veces) para proporcionar (82.1 mg, 41%) del ácido 2,2-difluoro-3-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0, 2.4Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.60 (t, J = 15.9 Hz, 2H), 1.76-1.35 (m, 18H).

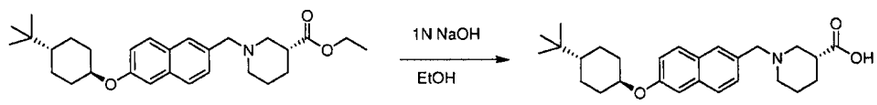
Ejemplo 39: 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxilato de (R)-etilo



100

Se combinó 6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (500 mg, 2 mmol) con éster etílico del ácido (R)-piperidina-3-carboxílico (0.51 g, 3.2 mmol) en metanol (10 mL, 200 mmol) y acido acético (9.2 µL, 0.16 mmol). Luego se agregó cianoborohidruro de sodio (0.25 g, 4.0 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se inactivó la reacción con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se combinaron y secaron sobre $MgSO_4$. Se retiraron los sólidos por filtración y se agregaron 10 g de gel de sílice. Luego se retiró todo el solvente y se cargó el gel de sílice resultante en una columna de 24 g y el producto se eluyó usando un gradiente de 0-60% de acetato de etilo/Hexanos y luego se secó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. EDI-MS: 438.1 $(M+H)^+$.

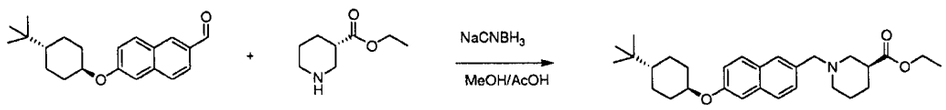
Ejemplo 40: ácido (R)-1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico



Se disolvió éster etílico del ácido (R)-1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico (363,4 mg, 0.8046 mmol) en etanol (5 mL, 80 mmol), luego se trató con hidróxido de sodio acuoso 1 M (5 mL, 5 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 18

horas. El pH se ajustó hasta 3-4 con HCl 3 N y luego se extrajo la reacción tres veces con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se combinaron, luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron hasta sequedad a presión reducida. Luego se agregó éter etílico y se formó un precipitado blanco, el cual se retiró mediante filtración para proporcionar un sólido blanco que fue 86% puro mediante HPLC. El proceso se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (156 mg, 44 %) EDI-MS: 424.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.82 (s, 1 H), 7.74-7.62 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 2.3, 1 H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 2.5, 1 H), 4.43 - 4.34 (m, 1 H), 4.33 - 4.22 (m, 2 H), 2.71 (br. s., 1 H), 2.16 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 1.88-167 (m, 4 H), 1.40 - 1.25 (m, 3 H), 1.24 - 1.11 (m, 4 H), 1.10 - 0.95 (m, 5 H), 0.79 (s, 9 H)

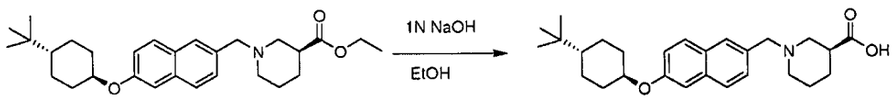
Ejemplo 41: 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxilato de (S)-metilo



Se combinó 6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (503,27 mg, 1,6212 mmol) con [sic] en metanol (10 mL, 200 mmol) y ácido acético (9.2 µL, 0.16 mmol). Luego se agregó cianoborohidruro de sodio (252.76 mg, 4.0221 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. Luego se inactivó la reacción con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se combinaron y secaron sobre $MgSO_4$. Se retiraron los sólidos por filtración y se agregaron 7 g de gel de sílice. Luego se retiró todo el solvente y se cargó el sílice resultante en una columna de 24 g y el producto se eluyó usando un gradiente de 0-60% de acetato de etilo/Hexanos y luego se secó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (366 mg, 45%). EDI-MS: 438.3 $(M+H)^+$.

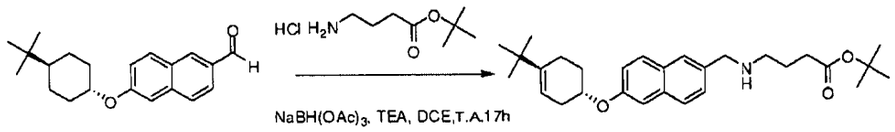
Ejemplo 42: ácido (S)-1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico



Se disolvió éster etílico del ácido (S)-1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico (151.23 mg, 0.33484 mmol) en etanol (5 mL, 80 mmol), luego se trató con hidróxido de sodio en agua 1 M (5 mL, 5 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 18 horas. El pH se ajustó hasta 3-4 con HCl 3 N y luego se extrajo la reacción tres veces con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se combinaron, luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron hasta sequedad a presión reducida. Luego se agregó dietil éter y se formó un precipitado blanco, el cual se retiró mediante filtración

para dar el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, 13%). EDI-MS: 424.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.82 (s, 1 H), 7.74-7.62 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 2.3, 1 H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 2.5, 1 H), 4.43 - 4.34 (m, 1 H), 4.33 - 4.22 (m, 2 H), 2.71 (br. s., 1 H), 2.16 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 1.88-167 (m, 4 H), 1.40 - 1.25 (m, 3 H), 1.24 - 1.11 (m, 4 H), 1.11 - 0.94 (m, 5 H), 0.80 (s, 9 H).

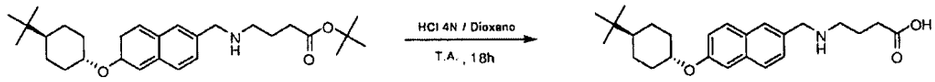
Ejemplo 43: éster terc-butílico del ácido 4-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-butírico



Una solución de 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (45 mg, 0.15 mmol), sal de HCL del éster terc-butílico del ácido 4-amino-butírico (115 mg, 0.59 mmol), y trietilamina (81 µL, 0.58 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (65 mg, 0.29 mmol). Luego de la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexanos de 0 a 100% para proporcionar un aceite incoloro (33 mg,

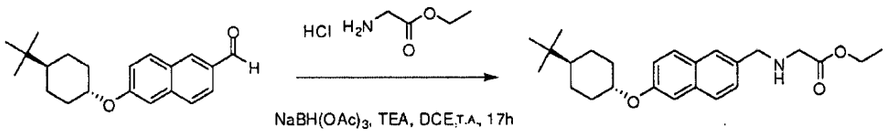
rendimiento: 50%). ESI-MS: 454.4 (M+H)+; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 7.65-7.70 (m, 3H), 7.38-7.40 (dd, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.28 (t, 4H), 1.89 (d, 2H), 1.81 (t, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.30 (m, 4H), 0.9 (s, 9H).

Ejemplo 44: ácido 4-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-butírico



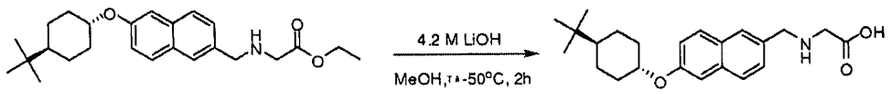
Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-{[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-propiónico (33 mg, 0.073 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1.50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche para formar un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se lavó con éter para proporcionar el producto como la sal de HCl (20 mg, rendimiento: 63%). ESI-MS: 398.1 $(M+H)^+$; (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.43 (q, 2H), 1.27 (q, 2H), 1.13 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

Ejemplo 45: éster etílico del ácido {[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético



Una solución de 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (90 mg, 0.29 mmol), clorhidrato del éster etílico de glicina (162 mg, 1.16 mmol), y trietilamina (0.16 mL, 1.16 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (129 mg, 0.58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y concentró. El residuo se purificó a través de una columna en gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexanos desde 0 a 100% para producir el producto (64 mg, rendimiento: 55%). ESI-MS: 420.30 $(M+23)^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.66-7.70 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.28 (d, 4H), 1.89 (d, 2H), 1.44 (q, 2H), 1.27 (t, 3H), 1.09-1.20 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

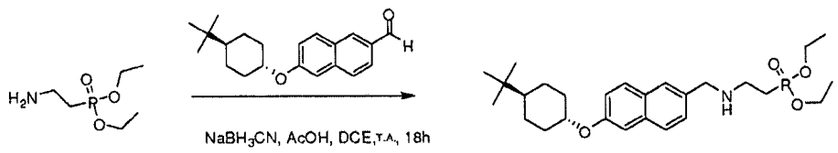
Ejemplo 46: ácido {[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético



A una solución del éster etílico del ácido {[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético (60 mg, 0.15 mmol) en metanol (1 mL) se agregó

hidróxido de litio acuoso (4.2 M, 0.5 mL, 2 mmol) para formar un precipitado blanco. La suspensión de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs, luego a 50°C durante 2 hrs. La suspensión se neutralizó con HCl 1N hasta pH 6 y el precipitado blanco se filtró y se secó al vacío para producir un precipitado blanco (48 mg, rendimiento: 86%). ESI-MS: 392.3 $(M+23)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 7.77-7.82 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.20 (d, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

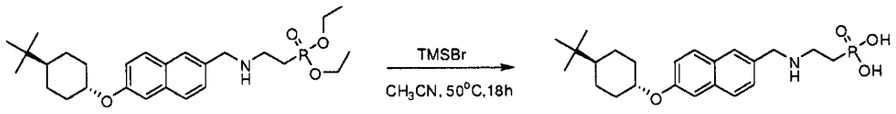
Ejemplo 47: éster dietílico del ácido 2-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-etil)-fosfónico



A una solución de éster dietílico del ácido (2-amino-etil)-fosfónico, sal del ácido oxálico (200 mg, 0.74 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se agregó 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (343 mg, 1.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (329 mg, 1.5 mmol). Luego de la agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., luego se

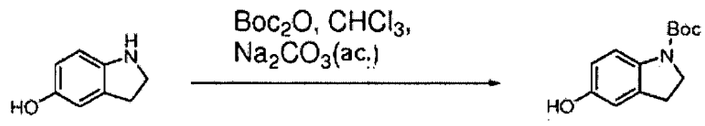
diluyó con acetato de etilo, y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se purificó con una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo (100%), luego se eluyó con metanol en diclorometano de 0 a 15% para producir un aceite pegajoso (130 mg, rendimiento: 25%). ESI-MS: 476.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 48: ácido (2-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-etil)fosfónico



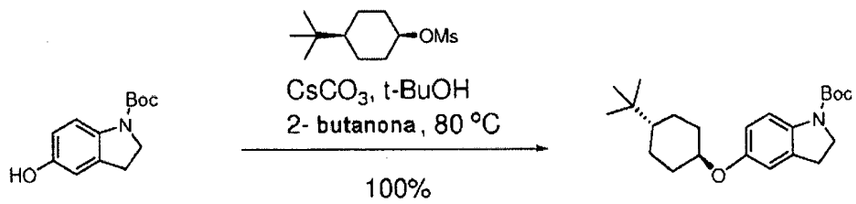
A una solución de éster dietílico del ácido (2-{[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-etil)fosfónico (65.00 mg, 0.14 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó bromotrimetilsilano (1 mL, 7.58 mmol). Luego se agitó la reacción a 50°C durante la noche. Luego de que se concentró el solvente, el residuo se purificó con HPLC (acetonitrilo-agua, 15-85%) para dar un precipitado blanco (33 mg, rendimiento: 58). ESI-MS: 420.2 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 7.81-7.91 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.21 (d, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.36 (q, 2H), 1.22 (q, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).

Ejemplo 49: éster terc-butílico del ácido 5-Hidroxi-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



Una mezcla de 2,3-dihidro-1H-indol-5-ol (1.0 g, 7.8 mmol), di-terc-butildicarbonato (4.0 g, 18 mmol), cloroformo (20 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para proporcionar el producto bruto. El material bruto se trato con éter y se filtró para proporcionar el producto (1.1g, rendimiento: 60%). ESI-MS: 258.10 $(M+23)^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 7.48 (ws, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 3.84 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 1.48 (s, 9H).

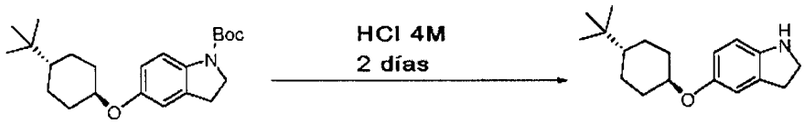
Ejemplo 50: éster terc-butílico del ácido 5-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 5-hidroxi-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (0.6 g, 2.6 mmol) en alcohol terc-butílico (8 mL) y 2-butanona (4 mL) se agregó carbonato de cesio (2.5 g, 7.7 mmol) seguido de éster 4-terc-butil-ciclohexil de ácido metanosulfónico (1.9 g, 7.7 mmol). La mezcla se calentó en un recipiente sellado

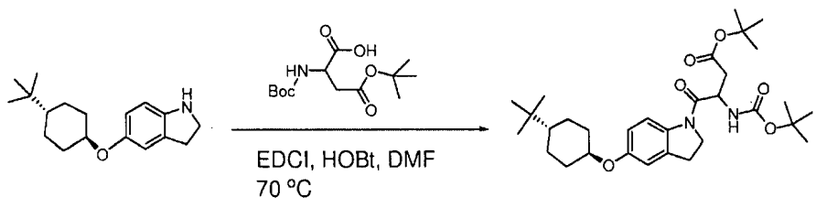
a 100°C durante la noche para formar un precipitado. La mezcla se trató con diclorometano y el precipitado se retiró por filtración y el solvente se concentró. El residuo se purificó a través de una columna en gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexanos desde 0 a 30% para proporcionar el precipitado (0.96 g, rendimiento: 100%). ESI-MS: 373.30 $(M)^+$.

Ejemplo 51: 5-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol



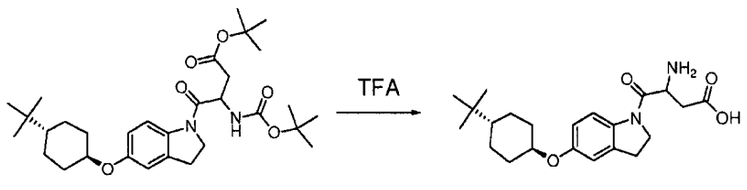
A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (0.92 g, 2.5 mmol) en THF (10 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (6 mL, 25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas para formar el precipitado blanco. Esta mezcla se dividió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó a través de una columna en gel de sílice eluida con metanol en diclorometano desde 0 a 8% para producir el precipitado (0.67 g, rendimiento: 99%). ESI-MS: 274.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 52: éster terc-butílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-4-[5-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-4-oxo-butírico



A una solución de 5-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (110 mg, 0.4 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se agregó monohidrato de HOBT (10 mg, 0.1 mmol), éster 4-terc-butílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-succínico (230 mg, 0.8 mmol) y finalmente clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (92 mg, 0.48 mmol). La reacción se calentó a 50°C durante la noche. La solución se diluyó con éter y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto (220 mg, rendimiento: 100%). El producto bruto se utilizó directamente en el Ejemplo 53. ESI-MS: 545.4 $(M+H)^+$.

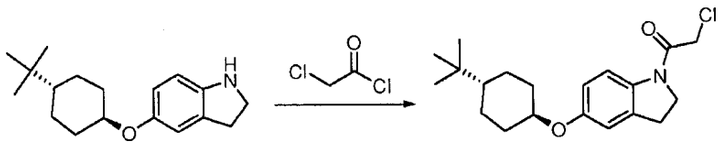
Ejemplo 53: ácido 3-amino-4-[5-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-4-oxo-butírico



111

A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-4-[5-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-4-oxo-butírico (220 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (0.8 mL, 10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró y el residuo se purificó con HPLC para proporcionar un producto precipitado blanco como sal de TFA (22 mg, rendimiento: 13%). ESI-MS: 389.3 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.04 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.09 (d, 2H), 1.77 (d, 2H), 1.45 (s, 1H), 1.27 (q, 2H), 1.13 (q, 2H), 1.04 (m, 1H), 0.85 (s, 9H).

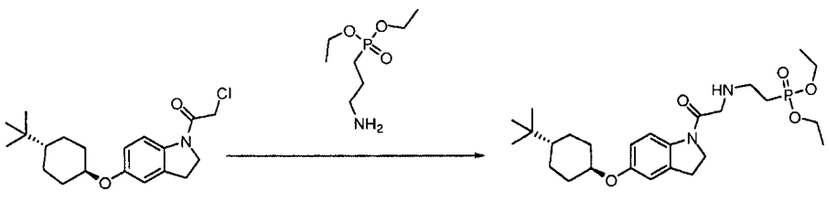
Ejemplo 54: 1-[5-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-cloro-etanona



Una solución de 5-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (0.55 g, 2 mmol), trietilamina (0.56 mL, 4 mmol) en diclorometano (8 mL) se agregó cloruro de cloroacetilo (0.2 mL, 2.6 mmol) a 0°C. La solución se agitó de 0°C hasta temperatura ambiente durante 4 hrs. La solución se diluyó con diclorometano y se lavó con 5% de ácido cítrico acuoso, bicarbonato de sodio acuoso, y agua,

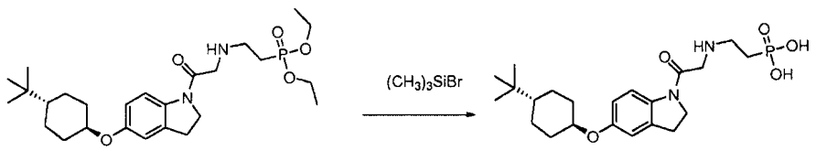
se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó con una columna en gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexano para producir el producto (0.37 g, rendimiento: 52%). ESI-MS: 350.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55: éster dietílico del ácido (2-{2-[5-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etilamino}-etil)-fosfónico



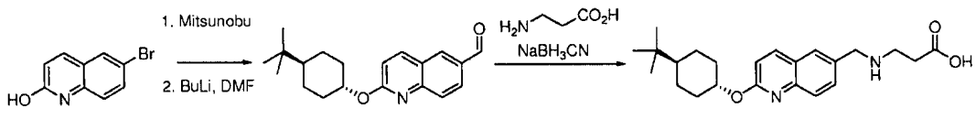
A una solución de 1-[5-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-cloro-etanona (60 mg, 0.2 mmol) y éster dietílico del ácido (2-amino-etil)-fosfónico, sal de ácido oxálico (93 mg, 0.34 mmol) en dimetilformamida (1.5 mL) se agregó bromuro de litio (18 mg, 0.2 mmol) y carbonato de potasio (76 mg, 0.55 mmol). Luego de ser agitada a 70°C durante la noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 5% de ácido cítrico acuoso, bicarbonato de sodio acuoso, y agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó en una columna en gel de sílice para proporcionar el producto (20 mg, rendimiento: 25%). ESI-MS: 495.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56: ácido (2-{2-[5-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etilamino}-etil)-fosfónico



A una solución en agitación de éster dietílico del ácido (2-{2-[5-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etilamino}-etil)-fosfónico (16 mg, 0.03 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) se agregó bromotrimetilsilano (0.5 mL, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. Luego de que se concentró el solvente, el residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo-agua) para dar un producto de precipitado blanco (7.5 mg, rendimiento: 53%). ESI-MS: 439.2 $(M+H)^+$.

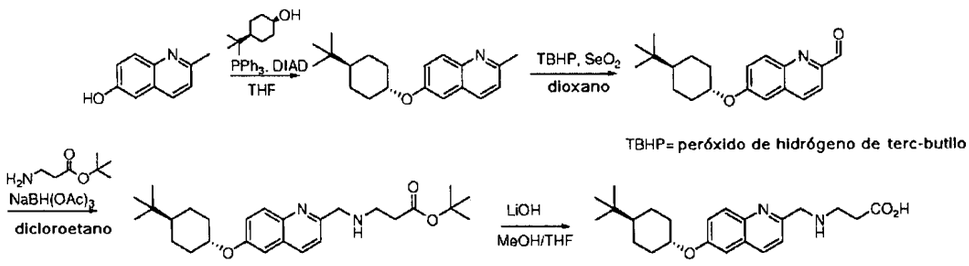
Ejemplo 57: ácido 3-((2-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metilamino)propanoico



6-bromo-2-hidroxiquinolina se trató con cis-4-terc-butilciclohexanol en condiciones de Mitsunobu, proporcionando 6-bromo-2-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolina. 6-bromo-2-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolina luego se expuso a n-butil-

litio y DMF, proporcionando 6-formil-2-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolina. Este aldehído luego se trató con ácido 3-aminopropiónico y cianoborohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título, ácido 3-((2-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metilamino)propanoico.

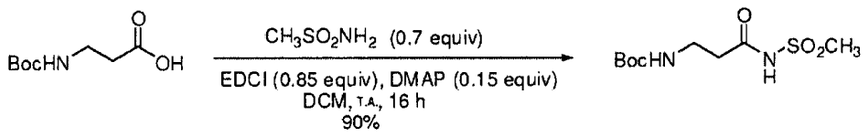
Ejemplo 58: ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metilamino)propanoico



6-hidroxi-2-metilquinolina se trató con cis-4-terc-butilciclohexanol en condiciones de Mitsunobu, proporcionando 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-metilquinolina, que a su vez fue oxidado con peróxido de hidrógeno de terc-butilo y dióxido de selenio en dioxano, proporcionando 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-formilquinolina. Este aldehído luego se trató con 3-aminopropionato de t-butilo y cianoborohidruro de sodio en dicloroetano para proporcionar 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)propionato de t-butilo. El tratamiento con hidróxido de litio en metano/THF proporcionó el compuesto del título, ácido 3-

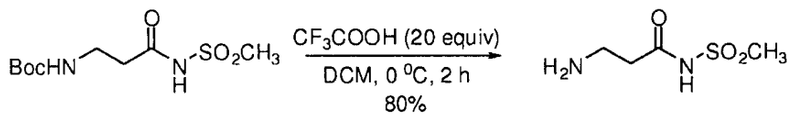
((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metilamino)propanoico.

Ejemplo 59: 3-(metilsulfonamido)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo



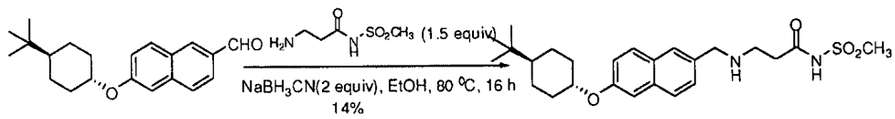
Se disolvió ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (4 g, 21.2 mmol, 1.0 eq.) en DCM (100 mL). Luego se agregaron metanosulfonamida (15.1 mmol, 0.7 eq.), EDCI (3.45 g, 18.2 mmol, 0.85 eq.) y DMAP (0.37 g, 3 mmol, 0.15 eq.) a la mezcla y se agitó durante 2 h a T.A. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó agua helada (100 mL). La mezcla se agitó durante 15 min., se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó mediante 5% de HCl, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para proporcionar 3(metilsulfonamido)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo como un aceite gris (3.6 g, 90%). ESI-MS $(M+H)^+$: 267.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 6.91~6.83 (brs, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19~3.12 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 60: 3-amino-N-(metilsulfonil)propanamida



3-(metilsulfonamido)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (3.6 g, 15.1 mmol) se disolvió en DCM (60 mL). Luego se agregó CF_3COOH (1.1 mL, 0.3 mmol, 20 equiv) a la mezcla a 0°C y se agitó durante 2 h a 0°C. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 3-amino-N-(metilsulfonil)propanamida como un sólido transparente (1.8 g, 80%). (fase móvil: CH_3OH/H_2O = 0~5%). ESI-MS $(M+1)^+$: 167.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 3.21~3.11 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.60~2.54 (m, 2H).

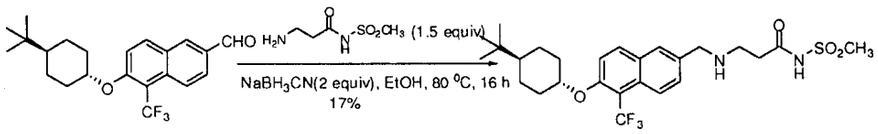
Ejemplo 61: ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(metilsulfonil)propanamida



Se disolvieron 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-nafthaldehído (300 mg, 0.96 mmol, 1 equiv) y 3-amino-N-(metilsulfonil)propanamida (239 mg, 1.19 mmol, 1.5 equiv) en EtOH anhidro. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Luego se agregó $NaBH_3CN$ (110 mg, 1.74 mmol, 2 equiv) a la mezcla y se agitó a 80°C durante 16 h. La capa orgánica se

concentró y se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(metilsulfonil)propanamida como un sólido blanco (62 mg, 14%). (fase móvil: CH_3OH/DCM = 1:10). ESI-MS $(M+1)^+$: 461.2, HPLC: 96.38%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.93 (s, 1H), 7.85~7.77 (m, 2H), 7.59~7.49 (m, 1H), 7.43~7.35(m, 1H), 7.20~7.11(m, 1H), 4.45~4.33 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.35 (t, 2H), 2.26~2.14 (m, 2H), 1.86~1.75 (m, 2H), 1.41~1.30 (m, 2H), 1.27~1.14 (m, 2H), 1.13~1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 62: ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-N-(metilsulfonil)propanamida

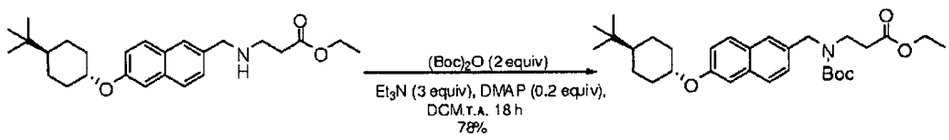


La preparación se realizó como se describe en el Ejemplo 61 utilizando 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído en lugar de 6-((1r,4r)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído. 71 mg, sólido blanco, rendimiento: 17%. (fase móvil: CH_3OH/DCM = 1:10). ESI-MS $(M+1)^+$: 529.2. HPLC: 98.69%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.25~8.20 (m, 1H), 8.13~8.08 (m, 1H), 8.04~8.01 (m, 1H), 7.68~7.63(m, 1H), 7.60~7.55(m, 1H), 4.54~4.43 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.36 (t,

198

2H), 3.24 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.24~2.16 (m, 2H), 1.94~1.86 (m, 2H), 1.55~1.43 (m, 2H), 1.29~1.16 (m, 2H), 1.15~1.07 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).

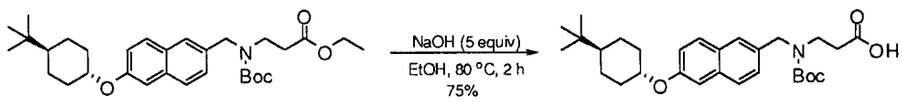
Ejemplo 63: 3-(terc-butoxicarbonil((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoato de etilo



Se disolvió 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de etilo, (491 mg, 1.2 mmol, 1 equiv) en DCM (20 mL). Luego se agregaron Et_3N (360 mg, 3.56 mmol, 3 equiv), DMAP (15 mg, 0.13 mmol, 0.1 equiv) y $(Boc)_2O$ (520 mg, 2.38 mmol, 2 equiv) a la mezcla y se agitó durante 18 h a T.A. La reacción se lavó con 5% de HCl, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 3-(terc-butoxicarbonil((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoato de etilo como un aceite amarillo (478 mg, 78%). (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS $(M+1)^+$: 512.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71~7.63 (m, 2H), 7.61~7.53 (m, 1H), 7.38~7.27 (m, 1H), 7.15~7.10 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.30~4.21 (m, 1H), 4.07 (q, 2H), 3.57~3.37 (m, 2H), 2.60~2.45 (m, 2H), 2.31~2.23 (m, 2H), 1.93~1.85

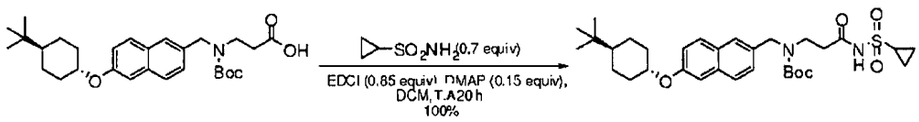
(m, 2H), 1.58~1.36 (m, 11H), 1.26~1.04 (m, 6H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 64: ácido 3-(terc-butoxicarbonil((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoico



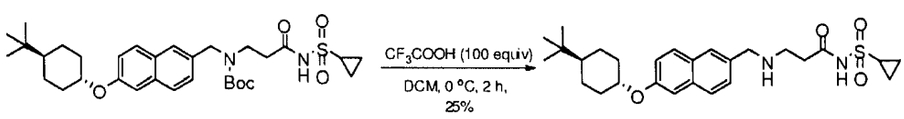
A una solución de 3-(terc-butoxicarbonil((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoato de etilo (485 mg, 0.94 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó NaOH acuoso (2 mL, 20%, 5.0 eq) y se sometió a reflujo durante 2 h. Luego se enfrió la reacción hasta 0°C, el pH de la solución se ajustó hasta 6 usando HCl 1M, se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó y concentró para dar ácido 3-(terc-butoxicarbonil((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoico como un aceite gris (392mg, 75%). ESI-MS ($M+H^+$): 484.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.79~7.72 (m, 2H), 7.62~7.57 (m, 1H), 7.35~7.26 (m, 2H), 7.14~7.08 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.41~4.30 (m, 1H), 3.38~3.26 (m, 2H), 2.33~2.26 (t, 2H), 2.23~2.15 (m, 2H), 1.95~1.84 (m, 2H), 1.47~1.28 (m, 11H), 1.27~1.15 (m, 2H), 1.11~1.02 (m, 1H), 0.87 (s, 9H).

Ejemplo 65: (6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil(3-(ciclopropanosulfonamido)-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo.



Se utilizó el procedimiento para el 3-(metilsulfonamido)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo para proporcionar (6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil(3-(ciclopropanosulfonamido)-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo. 435 mg, aceite gris, 100%. ESI-MS $(M+1)^+$: 587.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.80~7.73 (m, 2H), 7.64~7.59 (m, 1H), 7.36~7.27 (m, 2H), 7.15~7.10 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40~4.32 (m, 1H), 3.45~3.45 (m, 2H), 2.94~2.86 (m, 1H), 2.56~2.52 (m, 2H), 2.24~2.15 (m, 2H), 1.85~1.77 (m, 2H), 1.51~1.27 (m, 11H), 1.25~0.99 (m, 7H), 0.87 (s, 9H).

Ejemplo 66: ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(ciclopropilsulfonil)propanamida

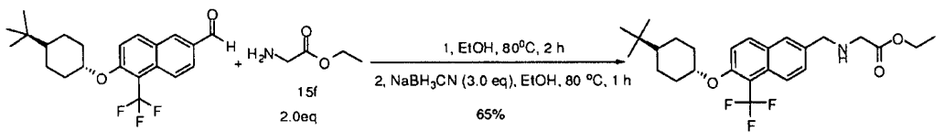


Se utilizó el procedimiento para 3-amino-N-(metilsulfonil)propanamida para proporcionar 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(ciclopropilsulfonil)propanamida. 92 mg,

121

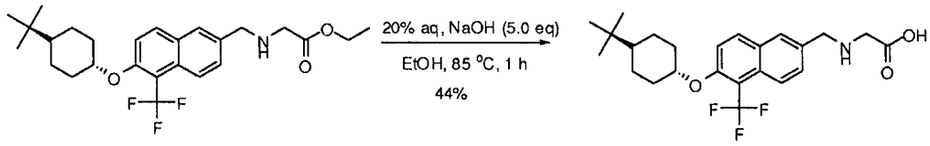
sólido blanco, 25%. ESI-MS $(M+1)^+$: 487.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.94~7.90 (m, 1H), 7.86~7.79 (m, 2H), 7.55~7.50 (m, 1H), 7.41~7.38 (m, 1H), 7.20~7.14 (m, 1H), 4.44~4.34 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.79~2.71 (m, 1H), 2.37 (t, 2H), 2.25~2.16 (m, 2H), 1.86~1.76 (m, 2H), 1.41~1.28 (m, 2H), 1.27~1.15 (m, 2H), 1.11~1.03 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.83~0.78 (m, 2H), 0.73~0.66 (m, 2H).

Ejemplo 67: 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)acetato de etilo



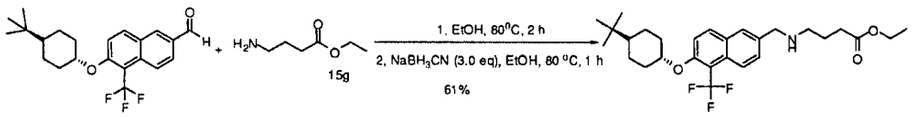
El procedimiento se realizó como se describe en el ejemplo 27 para proporcionar 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)acetato de etilo ESI-MS $(M+H^+)$: 466.3. HPLC: 92.65%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.09 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.17 (d, 2H), 1.86 (d, 2H), 1.48 (q, 2H), 1.26-1.13 (m, 5H), 1.10-1.03 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).

Ejemplo 68: ácido 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)acético



El procedimiento se realizó como se describe en el ejemplo 28 para proporcionar el ácido 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)acético. 50 mg, purificado mediante preparación de HPLC (0.05% TFA/agua: MeOH = 0 ~ 95%), sólido blanco (rendimiento: 44%). ESI-MS ($M+H^+$): 438.2 HPLC: 96.18%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.20 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.20 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.47 (q, 2H), 1.25, (q, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).

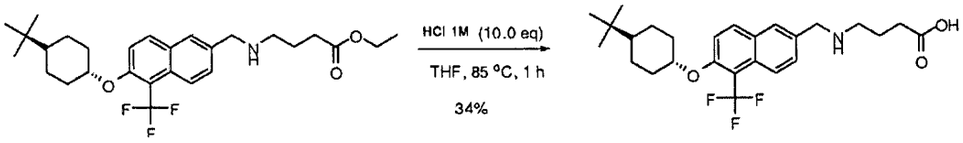
Ejemplo 69: 4-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoato de etilo



El procedimiento se realizó como se describe en el ejemplo 27 para proporcionar 4-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoato de etilo 160 mg, purificado mediante preparación de HPLC (0.05% TFA/agua: MeOH = 0 ~ 95%), sólido blanco (rendimiento: 61%). ESI-MS ($M+H^+$): 494.3. HPLC: 95.66%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.22 (d,

1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.21 (d, 2H), 2.04 (t, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.49 (q, 2H), 1.34-1.30 (m, 5H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).

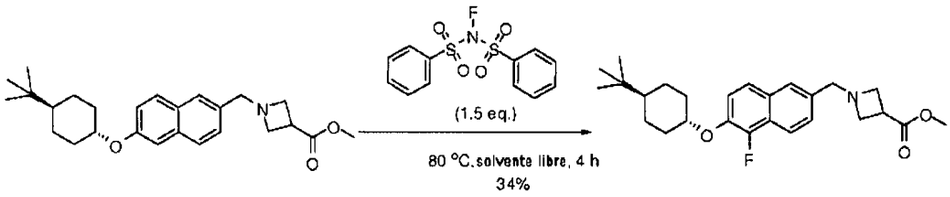
Ejemplo 70: ácido 4-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoico



A una solución de 4-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoato de etilo (150 mg, 0.30 mmol) en THF (15 mL) se agregó HCl 1M (3 mL) y se sometió a reflujo durante 1 h. Luego la reacción se concentró para proporcionar el ácido 4-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoico como un sólido blanco, purificado mediante preparación de HPLC (0.05% TFA/agua: MeOH = 0 ~ 95%), 50 mg, sólido blanco (rendimiento: 34%). ESI-MS ($M+H^+$): 466.3 HPLC: 96.13%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.20 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.46 (d, 2H), 2.21 (d, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.90 (d, 2H),

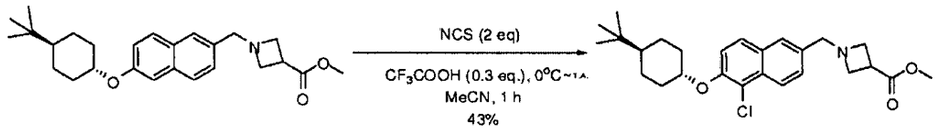
1.49 (q, 2H), 1.25 (q, 2H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 71: 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



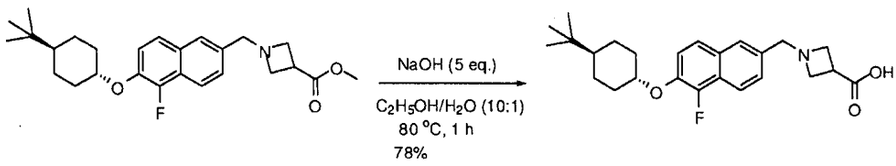
Una mezcla del compuesto 1-((6-((trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0.37 mmol) y NFSI (175 mg, 0.56 mmol, 1.5 eq.) se calentó hasta 80°C y se agitó durante 4 h en una atmósfera de N_2. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando PE/EA (6/1) como eluyente para proporcionar el producto 1-((6-((trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo como un aceite ligeramente amarillo (40 mg, 34%). 258.10 $(M+1)^+$. 428,1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 3H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

Ejemplo 72: 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de etilo



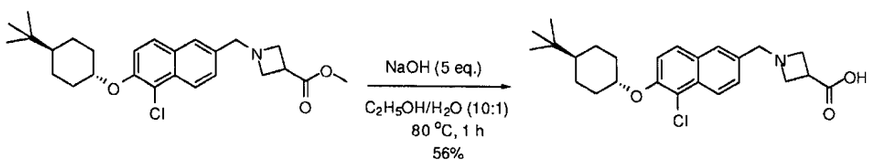
Compuesto 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (140 mg, 0.34 mmol) y NCS (90 mg, 0.68 mmol, 2.0 eq.) se disolvieron en MeCN (5 mL). Luego se agregó a la mezcla CF_3COOH (12 mg, 0.1 mmol, 0.3 eq.) a 0°C. La mezcla se calentó hasta T.A. y se agitó durante 1 h. Luego el pH de la solución se ajustó hasta 7 con Na_2CO_3 saturado, se concentró y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando PE/EA (6/1) para proporcionar 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de m etilo (65 mg, 43%) como un aceite ligeramente amarillo. 258.10 $(M+1)^+$: 444.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59-3.58 (m, 2H), 3.38-3.37 (m, 3H), 2.23-2.20 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

Ejemplo 73: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



A una solución de 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0.09 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó NaOH acuoso (2 mL, 1%, 5.0 eq) y se sometió a reflujo durante 1 h. Luego se enfrió la reacción hasta 0°C, el pH de la solución se ajustó hasta 6 con HCl 1M, se concentró y el residuo se lavó con DCM y agua, se secó al vacío para proporcionar el producto ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico (30 mg, 78%) como un sólido blanco. 258.10 $(M+1)^+$: 414.0. HPLC: 91,27 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09-8.01 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 5H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.24-1.10 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

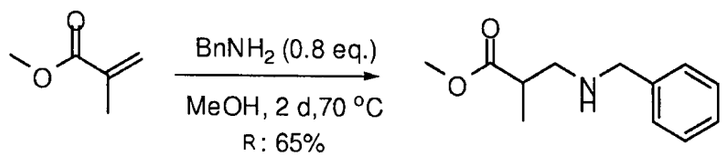
Ejemplo 74: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



127

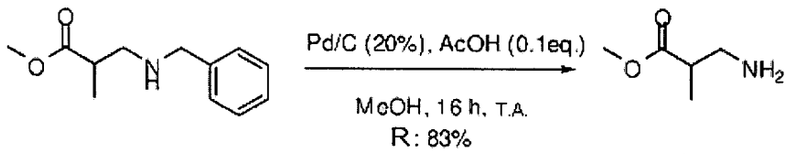
Se siguió el procedimiento como se realizó para el ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico para proporcionar el compuesto del título como un sólido (35 mg, 56 %). 258.10 $(M+1)^+$: 430.0. HPLC: 91.27 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.26 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 3H), 0.94 (s, 9H).

Ejemplo 75: 3-(bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo



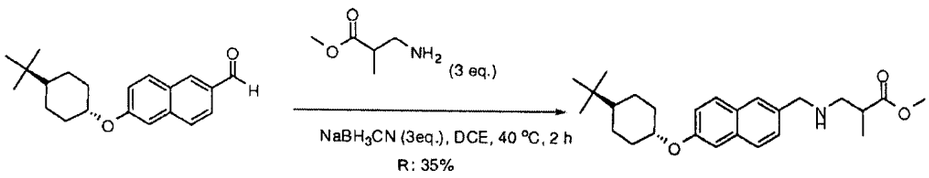
Una mezcla de metacrilato de metilo (7 mL, 0.067 mol, 1.0 equiv), bencilamina (6 mL, 0.055 mol, 0.8 equiv) en metanol (5 mL) se agitó a 70°C durante 2 días. Tras la evaporación de los volátiles, el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto 3-(bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo (9 g, rendimiento: 65%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.24 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 1.16 (d, 3H).

Ejemplo 76: 3-amino-2-metilpropanoato de metilo



A una solución de 3-(bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo (3 g, 14 mmol, 1.0 equiv) y ácido acético (87 mg, 1.4 mmol, 0.1 equiv) en metanol (30 mL) se agregó Pd/C (10%, 0.3 g). La mezcla resultante se agitó en hidrógeno a 25°C durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-2-metilpropanoato de metilo (1.4 g, rendimiento: 83%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.72 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.22 (d, 3H).

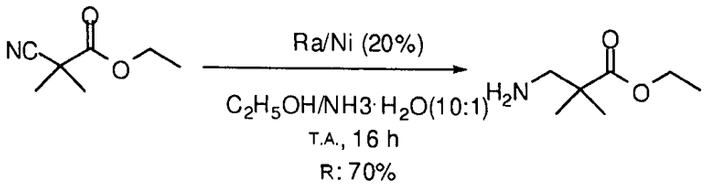
Ejemplo 77: 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-metilpropanoato de metilo



La preparación de 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-metilpropanoato de metilo se realizó tal como se describió para el ejemplo 27. 110 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 35%. ESI-MS $(M+H)^+$: 412.1. HPLC: 93.41%. ^{1}H

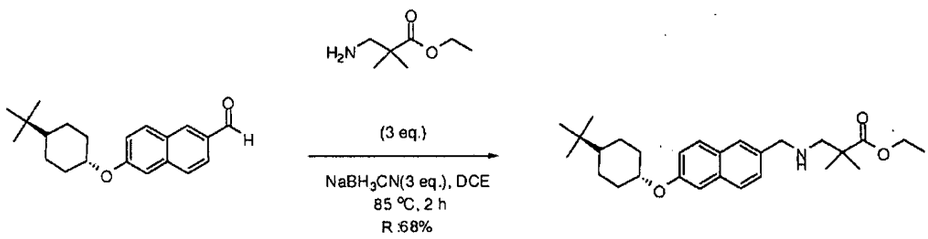
Una solución de 2-cianoacetato de etilo (3 g, 0.026 mol, 1.0 equiv) en tetrahidrofurano (80 mL) se enfrió en un baño de hielo-sal, seguido por la adición de un hidruro de sodio (2.6 g, 0.104 mol, 4.0 equiv) en varias porciones. La suspensión se agitó a T.A. Luego se agregó yodometano (11 g, 0.078 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 3 h antes de inactivarla con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto bruto 2-ciano-2-metilpropanoato de etilo (3.2 g, rendimiento: 85%) como un aceite verde oscuro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.27 (q, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.34 (t, 3H).

Ejemplo 80: 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo



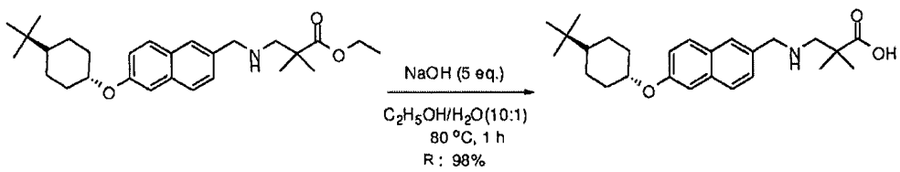
A una solución de 2-ciano-2-metilpropanoato de etilo (0.6 g, 4.2 mmol, 1.0 equiv) en 6 mL de etanol/hidróxido de amonio (10:1) se agregó Ra/Ni (20%, 0.12 g). La mezcla resultante se agitó en hidrógeno a T.A. durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo (0.43 g, rendimiento: 70%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.15 (q, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.18 (s, 6H).

Ejemplo 81: 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilpropanoato de etilo



La preparación de 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilpropanoato de etilo se realizó tal como se describió en el ejemplo 27. 230 mg, aceite incoloro, rendimiento: 68%. ESI-MS $(M+H)^+$: 440.1. HPLC: 89,40%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.70-7.65 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.29-2.26 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.25-1.09 (m, 12H), 0.90 (s, 9H).

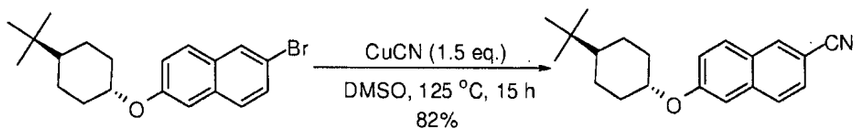
Ejemplo 82: ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilpropanoico



-132

La preparación del ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilpropanoico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28. 210 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 98%. ESI-MS $(M+H)^+$: 412.1. HPLC: 96,40%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:7.75 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.24-2.22 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.28-1.08 (m, 9H), 0.89 (s, 9H).

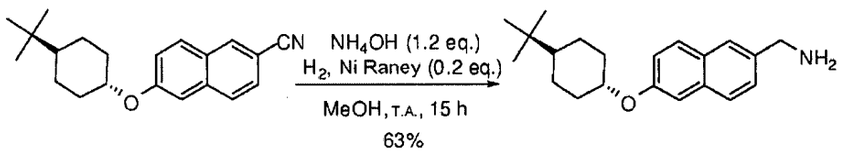
Ejemplo 83: 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftonitrilo



El compuesto 2-bromo-6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno (2.0 g, 5.55 mmol, 1.0 eq.) y CuCN (742 mg, 8.34 mmol, 1.5 eq.) se disolvió en DMSO (5 mL). Luego la mezcla se agitó a 125°C durante 15 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando PE/EA (10/1) para proporcionar el producto como un sólido levemente amarillo (1.423 g, 82%). 258.10 $(M+1)^+$. 308.0 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 2H),

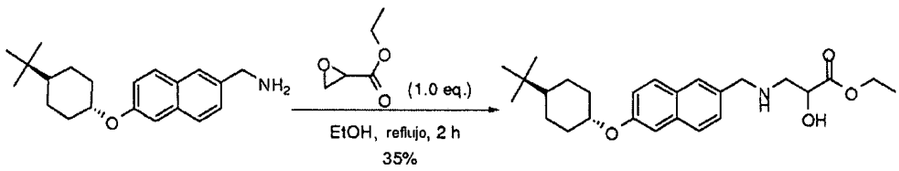
1.93-1.90 (m, 2H), 1.48-1.26 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 3H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 84: 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanamina



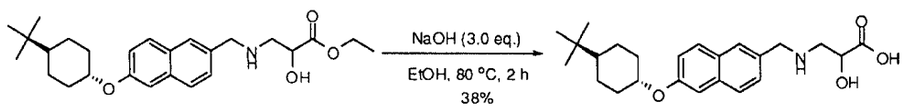
El compuesto 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftonitrilo (1.7 g, 5.53 mmol, 1.0 eq.) y NH_4OH (0.3 mL, 6.65 mmol, 1.2 eq.) se disolvió en MeOH (5 mL). Luego se agregó Ni-Raney (64 mg, 1.11 mmol, 0.2 eq.) a la mezcla y la solución de la suspensión se agitó a T.A. en una atmósfera de hidrógeno durante 15 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando DCM/MeOH (10/1) como eluyente para proporcionar el producto como un sólido pálido (1.76 g, 63%). ESI-MS $(M-NH2)^+$: 295.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71-7.65 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H),4.28-4.24 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

Ejemplo 85: 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxipropanoato de etilo



Se disolvieron (6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanamina (311 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) y oxirano-2-carboxilato de etilo (116 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) en EtOH (5 mL). Luego la mezcla se sometió a reflujo durante 2h. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (10/1) como eluyente para dar el producto como un aceite ligeramente amarillo (311 mg, 35 %). 258.10 $(M+1)^+$. 428.1. HPLC: 92.02%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.64 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 4H), 3.93 (q, 2H), 3.06-2.88 (AB, 2H), 2.60 (b, 2H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.20-1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

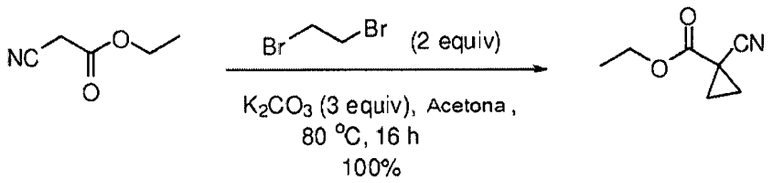
Ejemplo 86: ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxipropanoico



La preparación del ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxipropanoico se realizó tal como se describió para el ejemplo 28. 50 mg, sólido blanco, rendimiento: 38%. ESI-MS

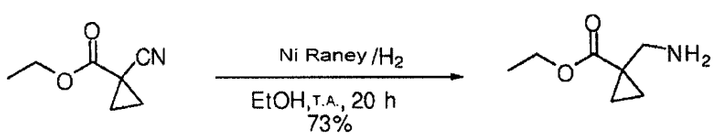
$(M+H)^+$: 400.2. HPLC: 99.87%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.46-7.36 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 87: 1-cianociclopropanocarboxilato de etilo



2-cianoacetato de etilo (0.85 g, 7.5 mmol, 1 equiv), 1,2-dibromoetano (1.3 mL, 15 mmol, 2 equiv) y K_2CO_3 (3.18 g, 22.5 mmol, 3 equiv) se disolvió en acetona (6 mL), y la mezcla se agitó durante 16 h a 80°C. La mezcla de reacción se filtró, se concentró para proporcionar el producto bruto como un aceite amarillo (1.84 g, 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 4.18 (t, 2H), 1.75 (t, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.20 (t, 3H).

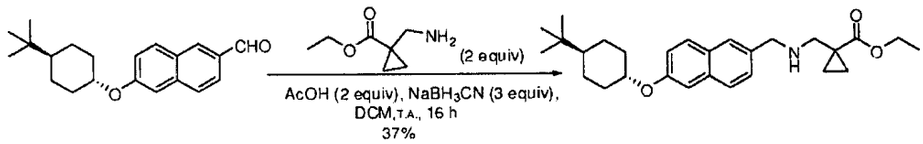
Ejemplo 88: 1-(aminometil)ciclopropanocarboxilato de etilo



La preparación de 1-(aminometil)ciclopropanocarboxilato de etilo como un aceite amarillo (783 mg, 73%) se realizó como se describe para la

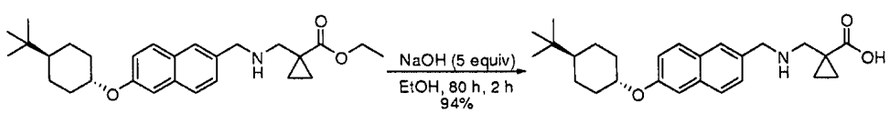
síntesis de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo (Ejemplo 80). ESI-MS $(M+1)^+$: 144.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 4.03 (t, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.99 (t, 2H), 0.84 (t, 2H).

Ejemplo 89: 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo



La preparación de 1-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo se realizó tal como se describió en el ejemplo 27 como un aceite ligeramente amarillo (211 mg, 37%). ESI-MS $(M+1)^+$: 438.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:7.73~7.64 (m, 3H), 7.45~7.39 (m, 1H), 7.19~7.09 (m, 2H), 4.31~4.20 (m, 1H), 4.16~4.07 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.73~2.71 (m, 2H), 2.31~2.23 (m, 2H), 1.93~1.85 (m, 2H), 1.50~1.36 (m, 2H), 1.29~1.04 (m, 8H), 0.89 (s, 9H), 0.82~0.76 (m, 2H).

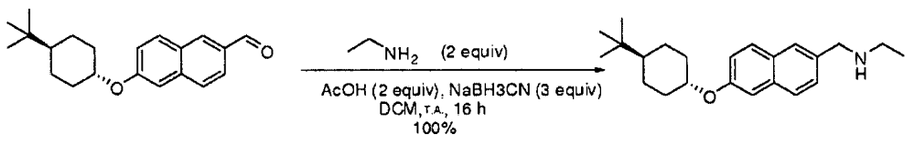
Ejemplo 90: ácido 1-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclopropanocarboxílico



137

La preparación de ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclopropanocarboxílico se realizó tal como se describió para el ejemplo 28 como un sólido blanco (162 mg, 94%). ESI-MS $(M+1)^+$: 410.3. HPLC: 97.07%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ:7.93~7.73 (m, 3H), 7.59~7.50 (m, 1H), 7.42~7.36 (m, 1H), 7.19~7.10 (m, 1H), 4.43~4.33 (m, 1H), 4.20~4.09 (brs, 2H), 3.00~2.89 (m, 2H), 2.26~2.14 (m, 2H), 1.85~1.75 (m, 2H), 1.40~1.29 (m, 2H), 1.27~1.14 (m, 3H), 1.13~1.00 (m, 2H), 0.96~0.76 (m, 11H).

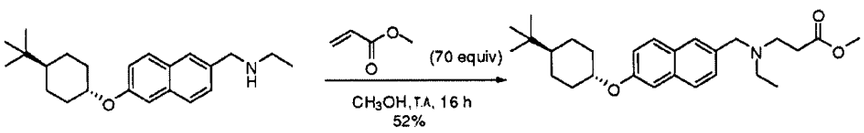
Ejemplo 91: N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)etanamina



6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (200 mg, 0.64 mmol, 1 equiv), etanamina (58 mg, 1.05 mmol, 2 equiv) y AcOH (62 mg, 1.05 mmol, 2 equiv) se disolvieron en DCM (15 mL), y la mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Luego se agregó $NaBH_3CN$ (101 mg, 1.9 mmol, 3 equiv) a la mezcla y se agitó durante 16 h a T.A. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite gris (250 mg, 100%). ESI-MS $(M+1)^+$: 340.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73~7.63 (m, 3H), 7.42~7.31 (m, 1H), 7.16~7.09 (m, 2H), 4.30~4.21 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.73 (q, 2H), 2.31~2.23

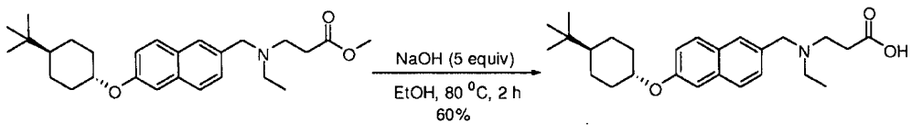
(m, 2H), 1.93~1.83 (m, 2H), 1.49~1.36 (m, 2H), 1.27~1.18 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 1.12~1.05 (m, 1H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 92: 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoato de metilo



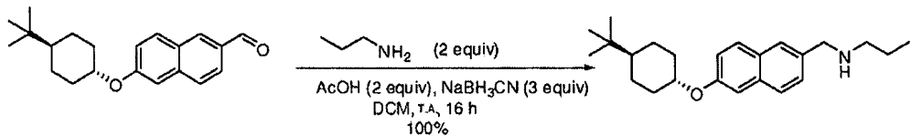
N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)etanamina se disolvió (250 mg, 0.64 mmol, 1 equiv) en CH_3OH (1 mL). Luego se agregó metilacrilato (4 mL, 44 mmol, 70 equiv) a la mezcla y se agitó a T.A. durante 16 h. La reacción se concentró y se purificó mediante TLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (217 mg, 52%). (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS $(M+1)^+$: 426.3, HPLC: 97.34%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71~7.60 (m, 3H), 7.44~7.38 (m, 1H), 7.16~7.09 (m, 2H), 4.30~4.20 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.65~2.46 (m, 4H), 2.31~2.24 (m, 2H), 1.92~1.85 (m, 2H), 1.49~1.37 (m, 2H), 1.30~1.10 (m, 3H), 1.05 (t, 3H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 93: ácido 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoico



La preparación de ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (126 mg, 60%). ESI-MS $(M+1)^+$: 412.3, HPLC: 96.12%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ:7.91 (m, 1H), 7.84~7.76 (m, 2H), 7.61~7.55 (m, 1H), 7.40~7.31(m, 1H), 7.18~7.12 (m, 1H), 4.43~4.34 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.90~2.78 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.25~2.17 (m, 2H), 1.86~1.76 (m, 2H), 1.41~1.29 (m, 2H), 1.25~1.12 (m, 5H), 1.10~1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 9H).

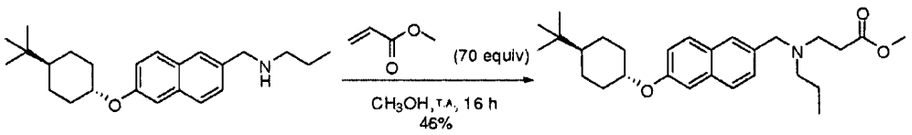
Ejemplo 94: N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)propan-1-amina



La preparación de N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)propan-1-amina se realizó tal como se describió para N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)etanamina (ejemplo 91) para dar el compuesto del título como un aceite gris (429 mg, 100%). ESI-MS $(M+1)^+$: 354.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.76~7.66 (m, 3H), 7.44~7.40 (m, 1H), 7.32~7.30

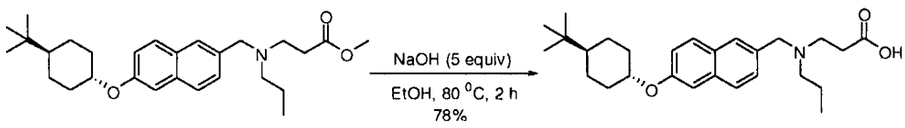
(m, 1H), 7.12~7.06 (m, 1H), 4.40~4.30 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.23~2.15 (m, 2H), 1.85~1.76 (m, 2H), 1.44 (q, 2H), 1.39~1.27 (m, 2H), 1.26~1.15 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (t, 3H).

Ejemplo 95: 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(propil)amino)propanoato de metilo



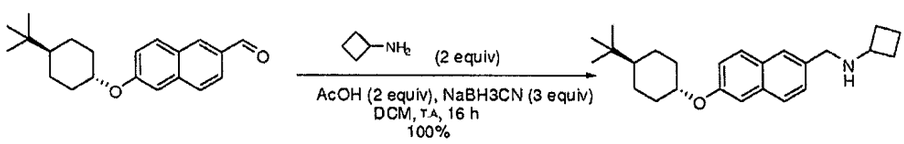
La preparación de 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(propil)amino)propanoato de metilo se realizó tal como se describió para 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoato de metilo (Ejemplo 93) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (195 mg, 46%) (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS $(M+1)^+$: 440.3, HPLC: 95.63%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71~7.60 (m, 3H), 7.44~7.39 (m, 1H), 7.16~7.09 (m, 2H), 4.30~4.20 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.31~2.23 (m, 2H), 1.93~1.84 (m, 2H), 1.55~1.37 (m, 4H), 1.25~1.05 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (t, 3H).

Ejemplo 96: ácido 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(propil)amino)propanoico



La preparación de ácido 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(propil)amino)propanoico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28 como un sólido blanco (147 mg, 78%) ESI-MS $(M+1)^+$: 426.3, HPLC: 99.49%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ:7.86~7.76 (m, 3H), 7.55~7.49 (m, 1H), 7.39~7.34 (m, 1H), 7.17~7.10 (m, 1H), 4.43~4.33 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.70~2.55 (m, 4H), 2.24~1.16 (m, 2H), 1.86~1.76 (m, 2H), 1.63~1.53 (m, 2H), 1.40~1.28 (m, 2H), 1.26~1.14 (m, 2H), 1.07~1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (t, 3H).

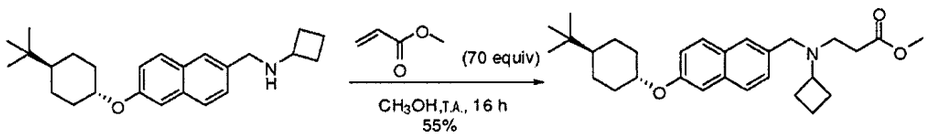
Ejemplo 97: N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclobutanamina



La preparación de N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclobutanamina se realizó tal como se describió para el ejemplo 27 para dar el compuesto del título como un aceite gris (282 mg, 100%). ESI-MS $(M+1)^+$: 366.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.76~7.62

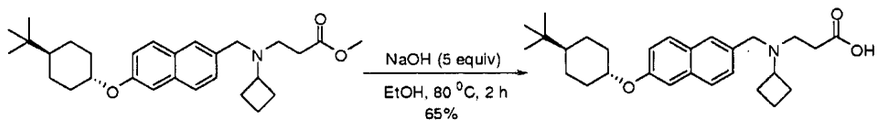
(m, 3H), 7.43~7.37 (m, 1H), 7.17~7.08 (m, 2H), 4.31~4.19 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.37~3.29 (m, 1H), 2.37~2.18 (m, 4H), 1.98~1.84 (m, 4H), 1.76~1.67 (m, 2H), 1.49~1.36 (m, 2H), 1.26~1.04 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 98: 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoato de metilo



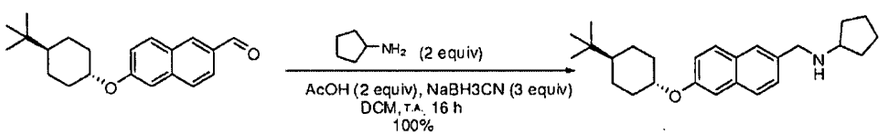
La síntesis de 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoato de metilo se realizó tal como se describió para 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoato de metilo (Ejemplo 95) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (240 mg, 55%) (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS $(M+1)^+$: 452.3, HPLC: 97.45%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.72~7.58 (m, 3H), 7.44~7.38 (m, 1H), 7.15~7.09 (m, 2H), 4.30~4.20 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.20~3.11 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.31~2.23 (m, 2H), 1.95~1.83 (m, 4H), 1.71~1.52 (m, 2H), 1.50~1.31 (m, 2H), 1.26~1.05 (m, 5H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 99: ácido 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoico



La preparación de ácido 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (152 mg, 65%) ESI-MS $(M+1)^+$: 438.3, HPLC: 98.55%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.78~7.66 (m, 3H), 7.44~7.37 (m, 1H), 7.34~7.30 (m, 1H), 7.14~7.06 (m, 1H), 4.41~4.31 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.22~3.14 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.25□2.14 (m, 2H), 2.03~1.93 (m, 2H), 1.90~1.76 (m, 4H), 1.64~1.49 (m, 2H), 1.40~1.27 (m, 2H), 1.26~1.14 (m, 2H), 1.10~1.01 (m, 1H), 0.87 (s, 9H).

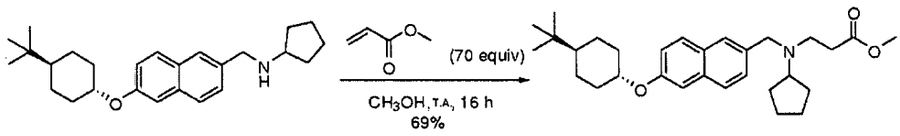
Ejemplo 100: N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclopentanamina



La preparación de N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclopentanamina se realizó tal como se describió en el ejemplo 27 para dar el

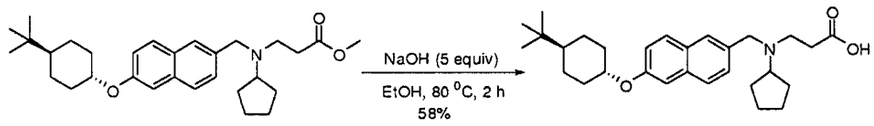
compuesto del título como un aceite gris (356 mg, 100%). ESI-MS $(M+H)^+$: 380.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73~7.63 (m, 3H), 7.44~7.39 (m, 1H), 7.15~7.08 (m, 2H), 4.30~4.20 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.18~3.10 (m, 1H), 2.31~2.22 (m, 2H), 1.93~1.84 (m, 2H), 1.78~1.06 (m, 13H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 101: 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclopentil)amino)propanoato de metilo



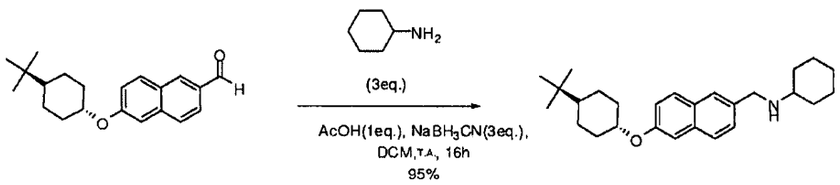
La síntesis de 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclopentil)amino)propanoato de metilo se realizó tal como se describió para 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoato de metilo (Ejemplo 98) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (258 mg, 69%) (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS $(M+1)^+$: 466.3, HPLC: 95.23%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.72~7.61 (m, 3H), 7.45~7.40 (m, 1H), 7.16~7.08 (m, 2H), 4.30~4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.15~3.06 (m, 1H), 2.87 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.31~2.24 (m, 2H), 1.93~1.85 (m, 2H), 1.83~1.73 (m, 2H), 1.69~1.61 (m, 2H), 1.54~1.36 (m, 6H), 1.26~1.03 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 102: ácido 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclopentil)amino)propanoico



La preparación de ácido 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclopentil)amino)propanoico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (171 mg, 58%) ESI-MS $(M+1)^+$: 452.3, HPLC: 95.83%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.01~7.93 (m, 1H), 7.86~7.77 (m, 2H), 7.70~7.64 (m, 1H), 7.43~7.37 (m, 1H), 7.21~7.14 (m, 1H), 4.45~4.35 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.58~3.45 (m, 1H), 3.11~3.01 (m, 2H), 2.75~2.62 (m, 2H), 2.26~2.14 (m, 2H), 2.06~1.93 (m, 2H), 1.90~1.77 (m, 4H), 1.76~1.65 (m, 2H), 1.59~1.47 (m, 2H), 1.40~1.30 (m, 2H), 1.27~1.16 (m, 2H), 1.12~1.02 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).

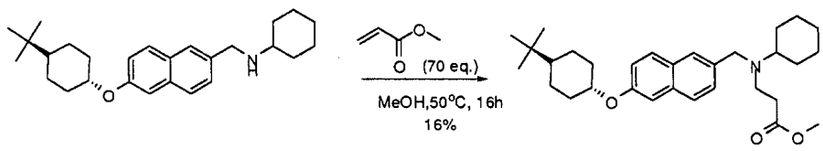
Ejemplo 103: N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclohexanamina



La preparación de N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclohexanamina se realizó tal como se describió en el ejemplo 27 para dar el

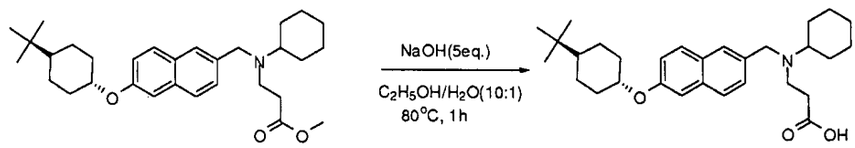
compuesto del título como un sólido blanco (420 mg, 95%). ESI-MS $(M+H)^+$: 394.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.82-7.70 (m, 3H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.43-1.08 (m, 11H), 0.90 (s, 9H).

Ejemplo 104: 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclohexil)amino)propanoato de metilo



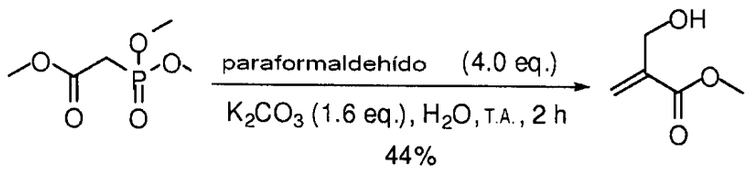
La síntesis de 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclohexil)amino)propanoato de metilo se realizó tal como se describió para 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoato de metilo (Ejemplo 98) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 16%) (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS $(M+H)^+$: 480.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.74-7.62 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.49-2.39 (m, 3H), 2.29-2.26 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 5H), 1.56-1.10 (m, 12H), 0.90 (s, 9H).

Ejemplo 105: ácido 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclohexil)amino)propanoico



La preparación de ácido 3-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclohexil)amino)propanoico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28 para dar el compuesto del título, 65mg, sólido levemente amarillo, rendimiento: 84%. ESI-MS $(M+H)^+$: 466.1. HPLC: 96.99%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.86-7.77 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.10 (br, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 4H), 1.57-1.07 (m, 13H), 0.88 (s, 9H).

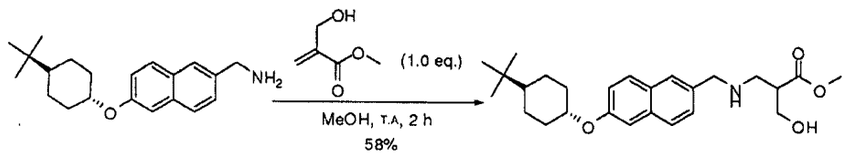
Ejemplo 106: 2-(hidroximetil)acrilato de metilo



Se agregó lentamente una solución acuosa saturada (10 mL) de K_2CO_3 (3.5 g, 117 mmol, 1.6 eq.) a una solución agitada rápidamente de trimetilfosfonoacetato (5.46 g, 30 mmol, 1.0 eq.) y paraformaldehído (6.63 g, 48 mmol, 4.0 eq.) a T.A.. Luego de la adición la mezcla se agitó durante 2 h. Luego se extrajo la mezcla con DCM. La capa orgánica

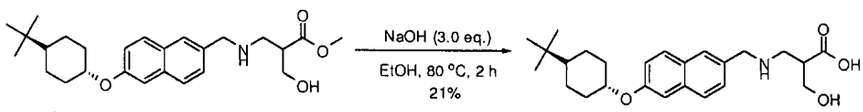
se concentró para dar el compuesto (1.5 g, 44%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 6.29 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 2H).

Ejemplo 107: 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-(hidroximetil)propanoato de metilo



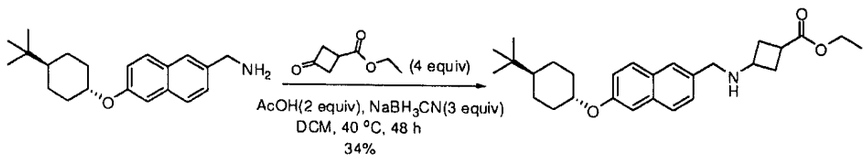
Se disolvieron los compuestos (6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanamina (311 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) y 2-(hidroximetil)acrilato de metilo (116 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Luego se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/CH_3OH (10/1) para dar el producto (250 mg, 58%) como un aceite levemente amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 428.3. HPLC: 90.18%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (t, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.18-2.93 (AB, 2H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.25-1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 108: ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-(hidroximetil)propanoico



La preparación de ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-(hidroximetil)propanoico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28 para dar el compuesto del título, 50 mg, sólido blanco, rendimiento: 21%. ESI-MS $(M+H)^+$: 414.3. HPLC: 94.23%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.04-2.83 (AB, 2H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 3H), 0.85 (s, 9H).

Ejemplo 109: 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)ciclobutanocarboxilato de etilo

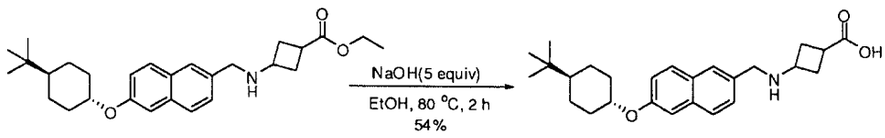


La preparación de 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)ciclobutanocarboxilato de etilo se realizó

150

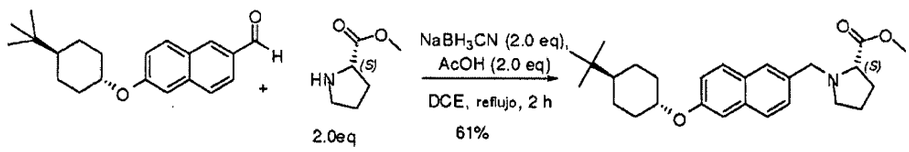
tal como se describió en el ejemplo 27 para dar el compuesto del título. ESI-MS $(M+1)^+$: 438.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73~7.63 (m, 3H), 7.42~7.37 (m, 1H), 7.15~7.08 (m, 2H), 4.29~4.21 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.85 (d, 2H), 3.30~3.24 (m, 1H), 2.75~2.69 (m, 1H), 2.53~2.46 (m, 2H), 2.30~2.22 (m, 2H), 2.05~1.98 (m, 2H), 1.92~1.85 (m, 2H), 1.47~1.38 (m, 2H), 1.27~1.15 (m, 5H), 1.14~1.05 (m, 1H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 110: ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)ciclobutanocarboxílico



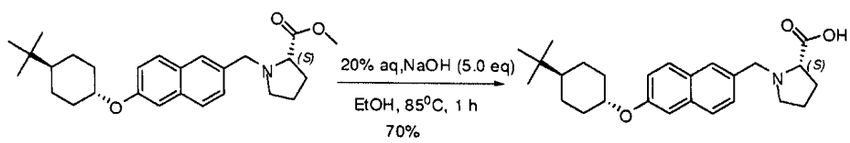
La preparación de ácido 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)ciclobutanocarboxílico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28 para dar el compuesto del título. ESI-MS $(M+1)^+$: 410.3. HPLC: 96.18%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ:7.85~7.73 (m, 3H), 7.47~7.41 (m, 1H), 7.26~7.21 (m, 1H), 7.16~7.08 (m, 1H), 4.37~4.28 (m, 1H), 4.15~4.07 (m, 2H), 3.65~3.54 (m, 1H), 2.84~2.77 (m, 1H), 2.58~2.51 (m, 2H), 2.30~2.18 (m, 4H), 1.93~1.85 (m, 2H), 1.46~1.33 (m, 2H), 1.30~1.18 (m, 2H), 1.13~1.08 (m, 1H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 111: 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo



La preparación de 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo se realizó tal como se describió en el ejemplo 27 para dar el compuesto del título. ESI-MS $(M+1)^+$: 424.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.70~7.64 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.13~7.09 (m, 2H), 4.28~4.23 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.27 (d, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.23-1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

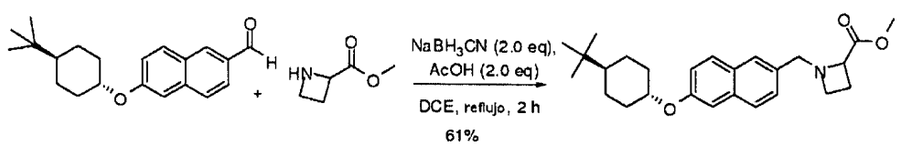
Ejemplo 112: ácido (S)-1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidina-2-carboxílico



La preparación del ácido (S)-1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidina-2-carboxílico se realizó tal como se describió en el ejemplo

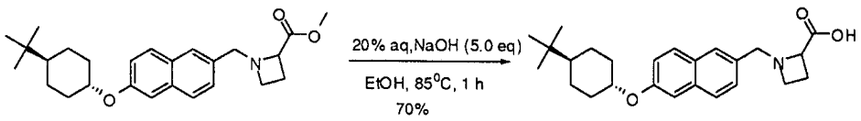
28 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 70%). ESI-MS $(M+1)^+$: 410.3. HPLC: 98.10%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ:7.95 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.46-4.37 (m, 3H), 3.62~3.54 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.28 (d, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.93 (d, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.17~1.13 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 113: 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-2-carboxilato de metilo



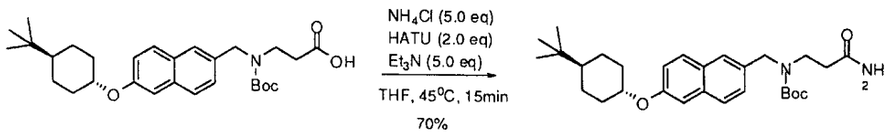
La preparación de 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-2-carboxilato de metilo se realizó tal como se describió en el ejemplo 27 para dar el compuesto del título. ESI-MS $(M+1)^+$: 410.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.73~7.66 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.37~4.31 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.29~2.25 (m, 4H), 1.92 (d, 2H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.30~1.09 (m, 3H), 0.93 (s, 9H).

Ejemplo 114: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-2-carboxílico



La preparación de ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-2-carboxílico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 70%). ESI-MS $(M+1)^+$: 396.3. HPLC: 96.99%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: δ:7.82 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.22~1.07 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

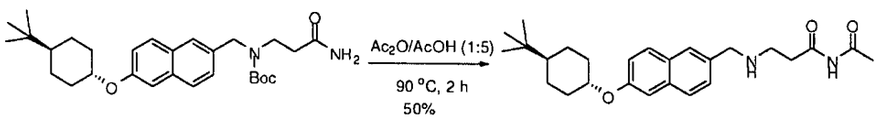
Ejemplo 115: 3-amino-3-oxopropil((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



La mezcla de ácido 3-(terc-butoxicarbonil((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoico (483 mg, 1.0 mmol), NH_4Cl (215 mg, 5.0 mmol, 5.0 equiv), Et_3N (510 mg, 5.0 mmol, 5.0

equiv) y HATU (760 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv) en THF anhidro (20 mL) se agitó a 45°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (337 mg, rendimiento: 70%). ESI-MS ($M+H^+$): 483.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.76 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.30 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.19 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.45-1.33 (m, 11H), 1.23-1.16 (m, 3H), 0.88 (s, 9H).

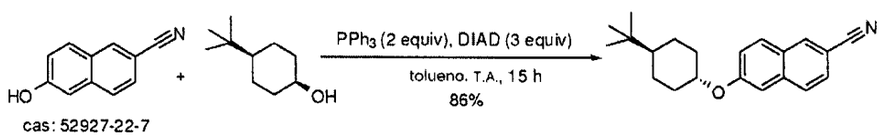
Ejemplo 116: N-acetil-3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanamida



La mezcla de 3-amino-3-oxopropil((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (241 mg, 0.5 mmol) en Ac_2O y AcOH (6 mL, 1:5) se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (DCM/MeOH=15/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, rendimiento: 50%). ESI-MS ($M+H^+$): 425.3. HPLC: 94.82%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.50 (br, 1H), 5.49 (br, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.24-4.30 (m, 1H), 3.71 (t,

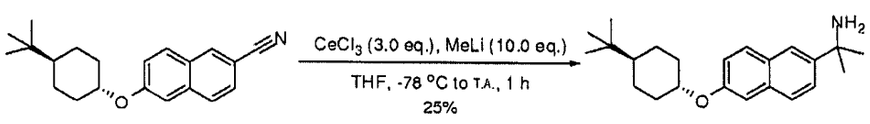
2H), 2.57 (t, 2H), 2.27 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.89 (d, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.09-1.20 (m, 3H), 0.88 (s, 9H).

Ejemplo 116: 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftonitrilo



A un frasco cargado con 6-hidroxi-2-naftonitrilo (3.38 g, 0.02 mol, 1.0 eq.), cis-4-terc-butilciclohexanol (6.24 g, 0.04 mol, 2.0 eq.), PPh_3 (10.5 g, 0.04 mol, 2.0 eq.) y tolueno (20 mL) se agregó DIAD (12 mL, 0.06 mol, 3.0 eq.) en atmósfera de nitrógeno a T.A. y se agitó durante 15 h. Se agregó agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar el compuesto del título (9.0 g, 86%) como un sólido levemente amarillo. 258.10 $(M+1)^+$. 308.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.48-1.26 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 3H), 0.91 (s, 9H).

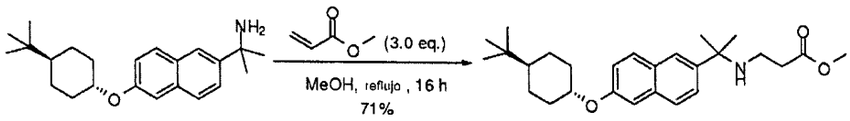
Ejemplo 117: 2-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-amina



156

A un frasco cargado con 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftonitrilo (500 mg, 1.63 mmol, 1.0 eq.), $CeCl_3$ (1.2 g, 4.89 mmol, 3.0 eq.) y THF (10 mL) se agregó MeLi (1.5 M de solución en dietoximetano, 10 mL, 16.3 mmol, 10.0 eq.) en atmósfera de nitrógeno a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se agregó solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (140 mg, 25%) como un aceite levemente amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.84 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 2.29 (b, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.25-1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 118: 3-(2-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propanoato de metilo

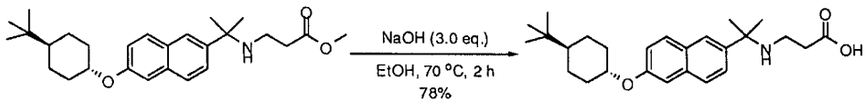


Se disolvieron 2-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-amina (113 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.) y metilacrilato (86 mg, 0.99 mmol, 3.0 eq.) en MeOH (2 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar

157

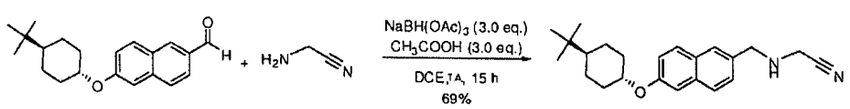
el compuesto del título (100 mg, 71%) como un aceite levemente amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73-7.68 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

Ejemplo 119: ácido 3-(2-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propanoico



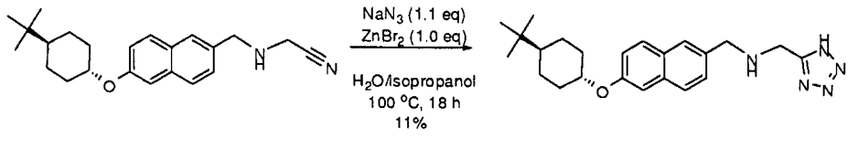
La preparación de ácido 3-(2-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propanoico se realizó tal como se describió en el ejemplo 28 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 78%). HPLC: 96.91%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.97 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.29-2.27 (m, 2H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.32-1.13 (m, 3H), 0.92 (s, 9H).

Ejemplo 120: 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)acetonitrilo



Se agitó 6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (310 mg, 1 mmol), 2-aminoacetonitrilo (112 mg, 2 mmol, 2.0 eq) y ácido acético (180 mg, 3 mmol, 3.0 eq) en DCE (10 mL) a T.A. durante 10 min. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (636 mg, 3 mmol, 3.0 eq) a la mezcla y la mezcla se agitó a T.A. durante 15 h. Luego se agregó $NaHCO_3$ saturado a la mezcla hasta pH=8. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL, 3 veces). Se concentró la capa orgánica y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/CH_3OH (20/1) para dar el producto como el compuesto del título como un aceite incoloro (240 mg, rendimiento: 69%). ESI-MS ($M+H^+$): 351.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.70 (dd, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.26 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

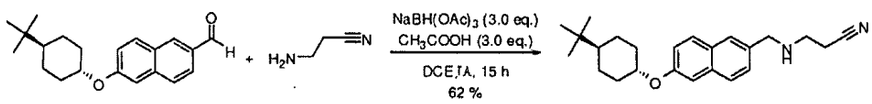
Ejemplo 121: N-((1H-tetrazol-5-il)metil)-1-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanamina



A una solución de 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)acetonitrilo (240 mg, 0.69 mmol) en agua e isopropanol (10 mL, 1:5) se agregó NaN_3 (50 mg, 0.76 mmol, 1.1 eq) y $ZnBr_2$ (153 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq), luego se sometió a reflujo durante 18

h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL, 3 veces) y la capa acuosa se destruyó mediante solución de NaClO. Se concentró la capa orgánica y el residuo era el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg, rendimiento: 11%).ESI-MS ($M+H^+$): 394.3. HPLC: 91.15%, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.82 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 4.47-4.31 (m, 5H), 2.26 (d, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.24-1.09 (m, 3H), 0.88 (s, 9H)

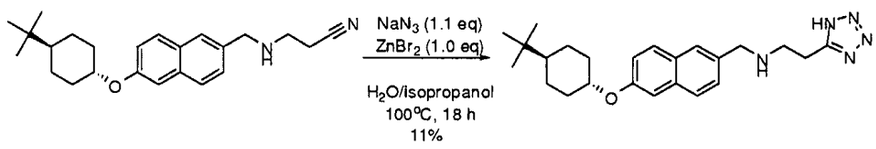
Ejemplo 122: 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanonitrilo



Se siguió el procedimiento como se describió para 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)acetonitrilo (Ejemplo 120) para dar el compuesto del título, 240 mg, sólido blanco (rendimiento: 62%). ESI-MS ($M+H^+$): 365.3 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.69 (dd, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.29 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)

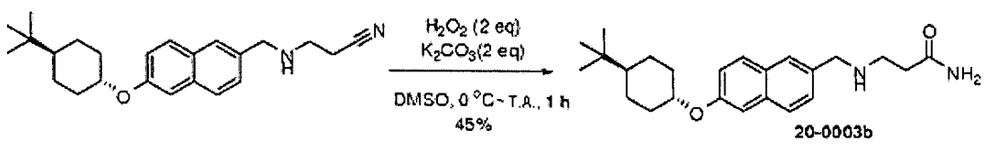
160

Ejemplo 123: N-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-2-(1H-tetrazol-5-il)etanamina



Se siguió el procedimiento como se describió para N-((1H-tetrazol-5-il)metil)-1-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanamina (Ejemplo 121) para dar el compuesto del título, 20 mg, sólido blanco (rendimiento: 11%). ESI-MS ($M+H^+$): 408.3 HPLC: 98.66% ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.93 (s, 1H), 7.85 (dd, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H) 7.19 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.29 (d, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.33-1.11 (m, 3H), 0.88 (s, 9H)

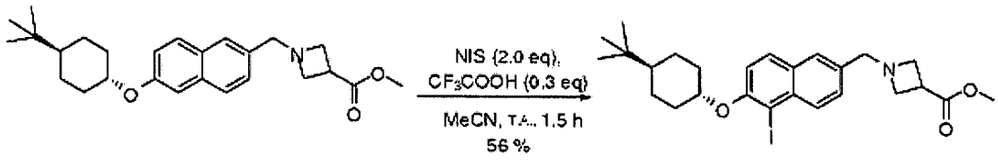
Ejemplo 124: 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanamida



A una solución de 3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanonitrilo (233 mg, 0.64 mmol) en DMSO (2 mL) se agregó K_2CO_3 (265 mg, 2 mmol, 3.0 eq), luego se enfrió la mezcla hasta 0°C y

luego se agregó 30% de H_2O_2 acuoso (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 1 h y se inactivó con agua (10 mL). El solvente se retiró por liofilización. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (111 mg, 45%) (fase móvil: MeOH/H_2O: 0%~80%). ESI-MS $(M+1)^+$: 383.3. HPLC: 97.84%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.86~7.79 (m, 3H), 7.53~7.50 (m, 1H), 7.33~7.30 (m, 1H), 7.21~7.16 (m, 1H), 4.42~4.35 (m, 3H), 3.34~3.27 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.32~2.24 (m, 2H), 1.96~1.87 (m, 2H), 1.51~1.39 (m, 2H), 1.33~1.20 (m, 2H), 1.17~1.09 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

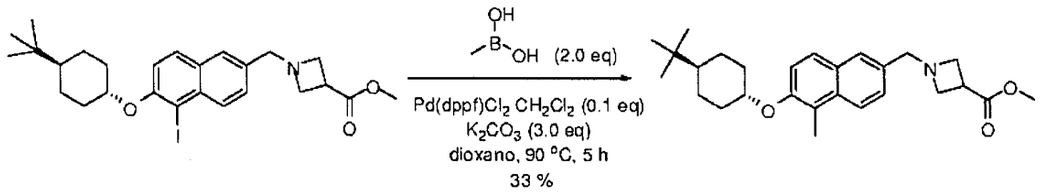
Ejemplo 125: 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (410 mg, 1 mmol) y NIS (247 mg, 1.1 mmol, 2.0 eq.) se disolvieron en CH_3CN (5 mL). Luego se agregó a la mezcla CF_3COOH (35 mg, 0.3 mmol, 0.3 eq.) gota a gota a 0°C. La mezcla se calentó hasta T.A. y se agitó por 1.5 h adicionales. Luego se extrajo la mezcla con EtOAc y la capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando

PE/EA (1/1) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido levemente rojo (300 mg, 56%). ESI-MS ($M+H^+$): 536.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.19 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.91-3.67 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

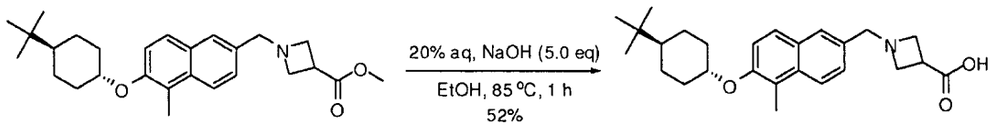
Ejemplo 126: 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



Un matraz cargado con el compuesto 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0.56 mmol), ácido metilborónico (66 mg, 1.1 mmol, 2.0 eq), K_2CO_3 acuoso 2 M (5 mL, 3.0 equiv) y complejo [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (45 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv) se enjuagó con nitrógeno. Se agregó 1,4-dioxano (20 mL) y la reacción se agitó a 90°C durante 5 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró el solvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA=1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 33%). ESI-MS ($M+H^+$): 424.3. ^1H NMR

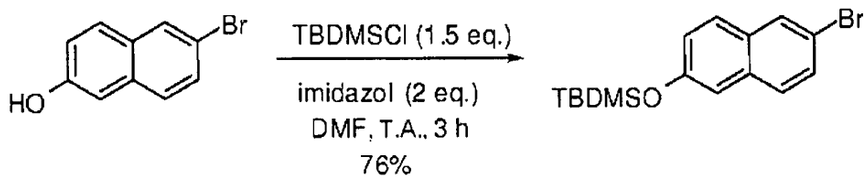
(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.88 (d, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.10-1.26 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)

Ejemplo 127: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



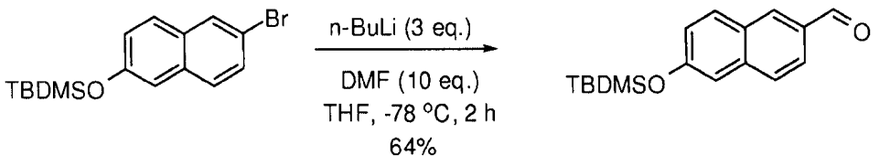
A una solución de 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0.18 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó NaOH acuoso (2 mL, 20%, 5.0 eq) y [sic] 85°C durante 1 h. Luego se enfrió la reacción hasta 0°C, el pH de la solución se ajustó hasta 6 usando HCl 1M, se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó y concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, rendimiento: 52%). ESI-MS ($M+H^+$): 410.3. HPLC: 97.77% ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.04 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.34-4.26 (m, 5H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.23-1.11 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

Ejemplo 128: (6-bromonaftalen-2-iloxi)(terc-butil)dimetilsilano



A una solución del compuesto 6-bromonaftalen-2-ol (10 g, 0.044 mol, 1.0 equiv) e imidazol (6 g, 0.088 mol, 2.0 equiv) en DMF seco (100mL) se agregó TBDMSCl (10g, 0.066 mol, 1.5 equiv) a 0°C. Luego se calentó la mezcla de reacción hasta T.A. y se agitó durante 3 h. Luego se retiró DMF a presión reducida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 30:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (23g, 76%). ESI-MS $(M+H)^+$: 336.9. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.91-7.92 (m, 1H), 7.64-7.46 (m, 3H), 7.15-7.08 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

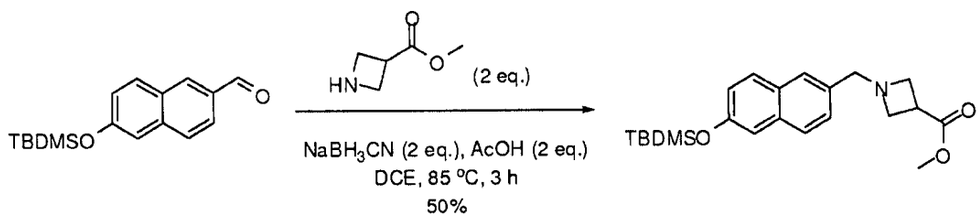
Ejemplo 129: 6-(terc-butildimetilsililoxi)-2-naftaldehído



A una solución de (6-bromonaftalen-2-iloxi)(terc-butil)dimetilsilano (4 g, 0.01 mol, 1.0 equiv) en THF seco (30 mL) a -78°C en una atmósfera de N_2 se agregó gota a

gota n-BuLi (2.5 M, 12 mL, 3.0 equiv) y se agitó durante 30 min. Luego se agregó DMF (7.3 g, 0.1 mol, 10 equiv) y se agitó durante 1 h adicional, luego se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 20:1) para dar el compuesto del título (2.2 g, 64%) como un líquido amarillo. ESI-MS $(M+1)^+$: 287.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.24-7.16(m, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).

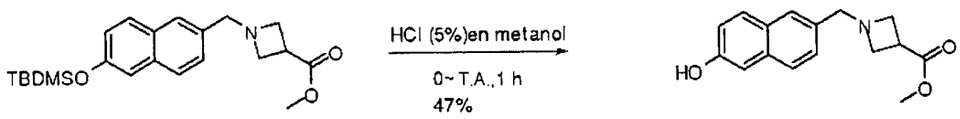
Ejemplo 130: 1-((6-(terc-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



Se agitaron 6-(terc-butildimetilsililoxi)-2-naftaldehído (4.0 g, 14 mmol), AcOH (1.8 g, 28 mmol) y azetidina-3-carboxilato de metilo (3.2 g, 28 mmol, 2.0 equiv) en DCE (30 mL) a 85°C durante 1 h. Luego se agregó $NaBH_3CN$ (1.8 g, 28 mmol, 2.0 equiv) a la mezcla a 50°C y se agitó durante 2 h a 85°C. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía

en gel de sílice (DCM:MeOH = 40:1) para dar el compuesto del título (2.7 g, 50%) como un aceite amarillo. ESI-MS $(M+1)^+$: 386.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.72-7.68 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

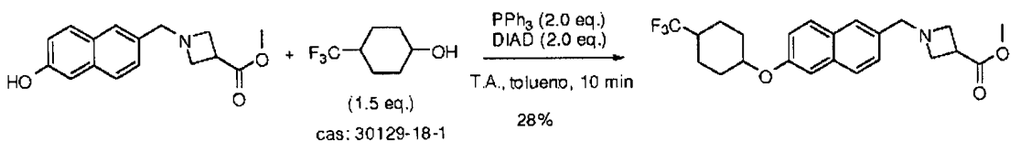
Ejemplo 131: 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



A una solución de 1-((6-(terc-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (4.5 g, 11.7 mmol) en metanol (50 mL) a 0°C se agregó gota a gota HCl conc. (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 1 h. La mezcla se neutralizó mediante $NaHCO_3$ sat. y evaporó la mayoría del solvente, se extrajo con DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 40:1), se extrajo con DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 40:1) para dar el compuesto del título (1.5 g, 47%) como un sólido gris. ESI-MS $(M+1)^+$: 272.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

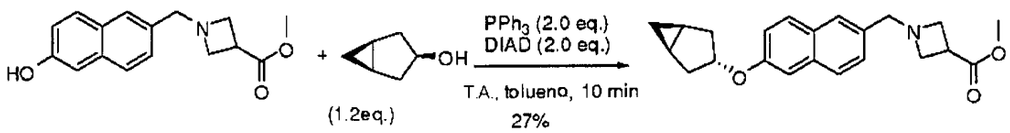
δ: 8.14 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H).

Ejemplo 132: 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



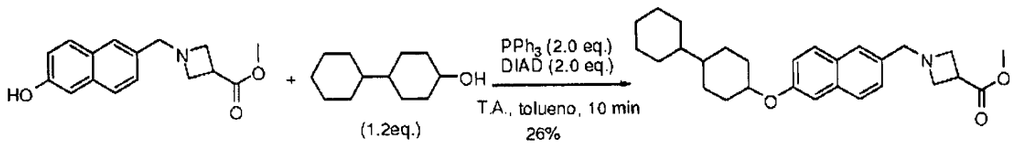
A un frasco se agregó 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (271 mg, 1.0 mmol), 4-(trifluorometil) ciclohexanol (252 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv), PPh_3 (524 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv) y tolueno (0.8 mL) en una atmósfera de N_2. Mientras se agitaban, se agregó DIAD (404 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv) a la mezcla de reacción rápidamente a T.A. y se agitó durante 10 min. Luego se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el compuesto del título (114 mg, 28%) como un aceite levemente amarillo. ESI-MS $(M+1)^+$: 408.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.76 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.20 (d, 2H), 1.82-1.67 (m, 6H).

Ejemplo 133: 1-((6-((1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 100mg, aceite levemente amarillo, rendimiento: 27% ESI-MS $(M+1)^+$:351.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.72 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.45 (q, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 0.51-0.48 (m, 1H), 0.20 (q, 1H).

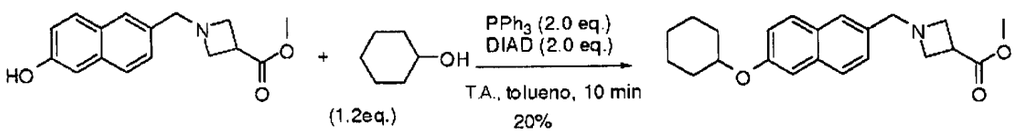
Ejemplo 134: 1-((6-(bi(ciclohexan)-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 100mg, aceite levemente amarillo, rendimiento: 26% ESI-MS

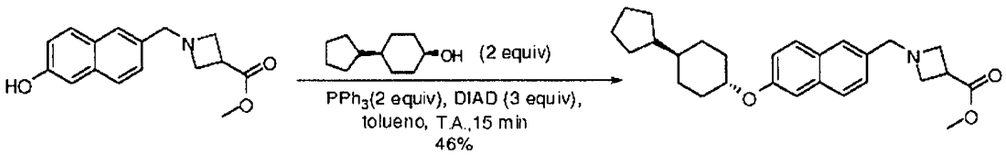
$(M+1)^+$: 435.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.76-7.70 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.26 (d, 2H), 1.89-1.40 (m, 9H), 1.30-1.09 (m, 9H)

Ejemplo 135: 1-((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



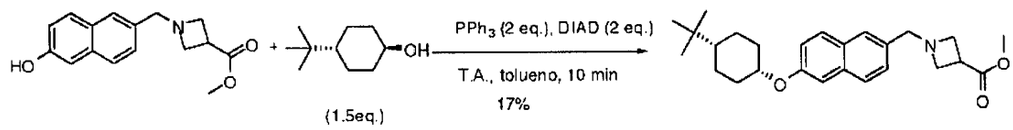
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 100 mg, aceite levemente amarillo, rendimiento: 20%. ESI-MS $(M+1)^+$: 354.2 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71-7.63 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 7.13 (dd, 2H), 5.01-4.95 (m, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.60-1.54 (m, 3H), 1.43-1.37 (m, 3H)

Ejemplo 136: 1-((6-((trans)-4-ciclopentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 217 mg, aceite levemente amarillo, rendimiento: 46%. ESI-MS $(M+1)^+$: 422.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73~7.59 (m, 3H), 7.38~7.31 (m, 1H), 7.16~7.08 (m, 2H), 4.32~4.22 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 3H), 2.26~2.17 (m, 2H), 1.96~1.87 (m, 2H), 1.83~1.71 (m, 2H), 1.68~1.39 (m, 12H).

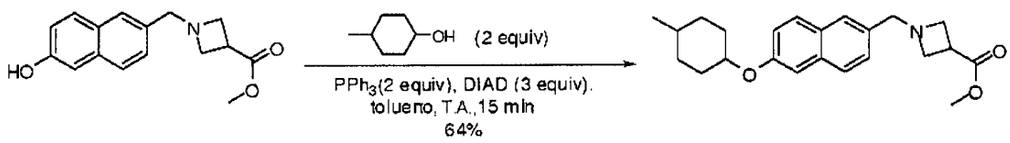
Ejemplo 137: 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 67 mg, aceite levemente amarillo, rendimiento: 17%. ESI-MS $(M+1)^+$: 410.3 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.72-7.65 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.16 (dd, 2H), 4.68-6.66 (m, 1H), 3.80 (s,

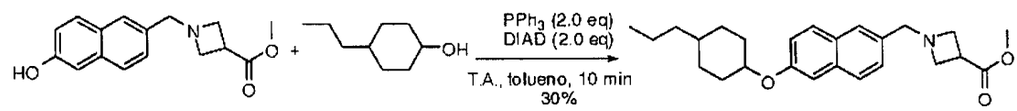
2H), 3.72 (s, 3H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.42-3.40 (m, 3H), 2.18 (d, 2H), 1.59-1.49 (m, 7H), 0.89 (s, 9H)

Ejemplo 138: 1-((6-(4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 216 mg, aceite levemente amarillo, rendimiento: 64%. ESI-MS $(M+1)^+$: 368.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.74~7.61 (m, 3H), 7.38~7.32 (m, 1H), 7.18~7.08 (m, 2H), 4.66~4.24 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62~3.52 (m, 2H), 3.43~3.31 (m, 3H), 2.23~2.01 (m, 2H), 1.65~1.56 (m, 2H), 1.54~1.38 (m, 5H), 0.99~0.90 (m, 3H).

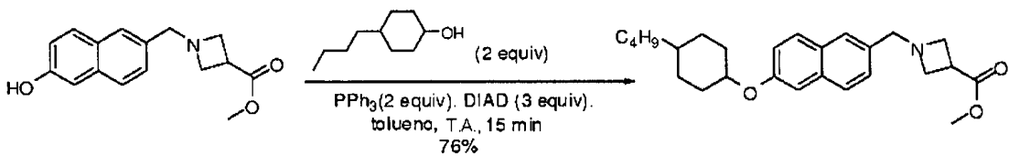
Ejemplo 139: 1-((6-(4-propilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-

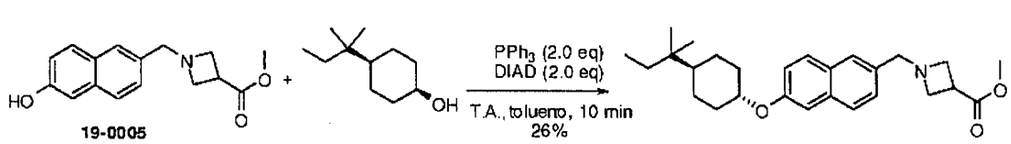
il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). ESI-MS $(M+1)^+$: 396.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.72-7.66 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.76-4.66 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 5H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 3H), 2.25-1.85 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 11H), 0.90 (t, 3H).

Ejemplo 140: 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



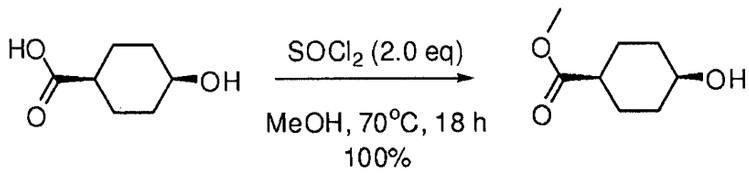
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 292 mg, aceite levemente amarillo, rendimiento: 76%. ESI-MS $(M+1)^+$: 410.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73~7.60 (m, 3H), 7.39~7.32 (m, 1H), 7.18~7.09 (m, 2H), 4.67~4.20 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65~3.52 (m, 2H), 3.42~3.33 (m, 3H), 2.25~2.05 (m, 2H), 1.92~1.83 (m, 2H), 1.61~1.37 (m, 6H), 1.17~0.98 (m, 5H), 0.93~0.80 (m, 3H).

Ejemplo 141: 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



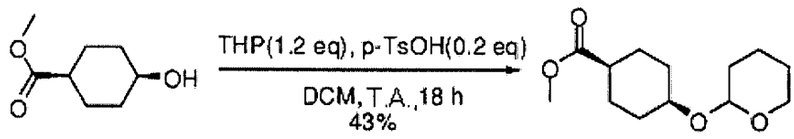
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). ESI-MS $(M+1)^+$: 424.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.73-7.64 (m, 3H), 7.34 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 5H), 3.55-3.32 (m, 5H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 7H), 0.91-0.81 (m, 9H).

Ejemplo 142: (trans)-metil 4-hidroxiciclohexanocarboxilato



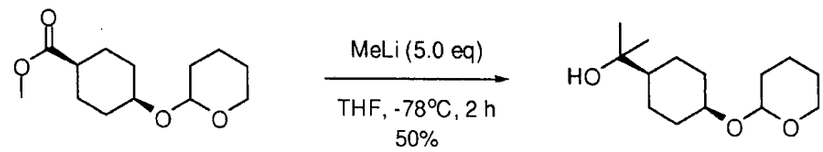
A una solución de ácido (trans)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (4.32 g, 30 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó gota a gota $SOCl_2$ (7.08 g, 60 mmol, 2.0 eq) a T.A. Luego se agitó la mezcla a 70°C durante 18 h y el solventé se retiró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (4.74 g, rendimiento: 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.33 (br, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 6H).

Ejemplo 143: 4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato de (trans)-metilo



A una solución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de (trans)-metilo (4.74 g, 30 mmol) y THP (3.06 g, 3.6 mmol, 1.2 eq) en DCM (20 mL) se agregó lentamente p-TsOH (1.18 g, 6 mmol, 0.2 eq) a T.A. Luego se agitó la mezcla a T.A. durante 18 h y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EA/PE = 1:20) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (3.12 g, rendimiento: 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.68 (t, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.76-1.51 (m, 10H).

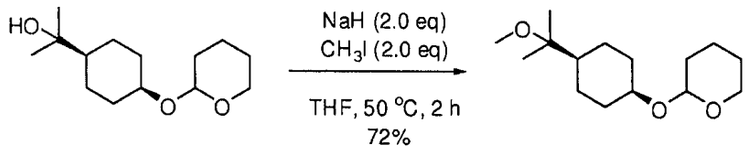
Ejemplo 144: 2-((trans)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil)propan-2-ol



A una solución de 4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato de (trans)-metilo (3.12 g, 13 mmol) en THF (10 mL) se agregó gota a gota MeLi (65 mL, 1 M, 5.0 eq) a -78°C, luego se agitó la mezcla a -78°C durante 2 h. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EA (30 mL, 3 veces), se secó y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (EA/PE = 01:10) para dar el

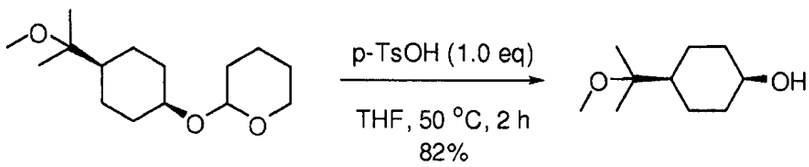
compuesto del título como un aceite incoloro (1.56 g, rendimiento: 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.65 (t, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 7H), 1.35-1.31 (m, 4H), 1.17 (d, 6H).

Ejemplo 145: 2-((trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexiloxi)tetrahidro-2H-pirano



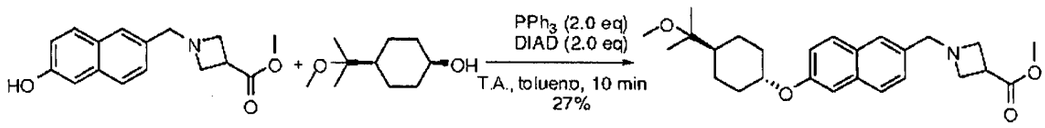
A una solución de 2-((trans)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil)propan-2-ol (1.56 g, 6.5 mmol) en THF (10 mL) se agregó lentamente NaH (300 mg, 13 mmol, 2.0 eq) a T.A. y luego se agregó CH_3I (1.96 g, 13 mmol, 2.0 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h, se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EA (30 mL, 3 veces), se secó y concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1.2 g, rendimiento: 72%).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.64 (t, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 9H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.09 (d, 6H).

Ejemplo 146: (trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexanol



A una solución de 2-((trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexiloxi)tetrahidro-2H-pirano (1.2 g, 4.7 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó lentamente p-TsOH (8.9 g, 4.7 mmol, 1.0 eq) a T.A. Luego se agitó la mezcla a T.A. durante 2 h y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EA/PE = 1:3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (660 mg, rendimiento: 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.07-4.05 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 7H), 1.10 (s, 6H).

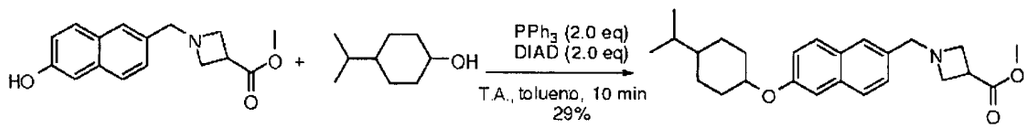
Ejemplo 147: 1-((6-((trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo. ESI-MS $(M+1)^+$: 426.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.80-7.75 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 10H), 3.20 (s, 3H), 2.30-2.28 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 3H), 1.12 (s, 6H).

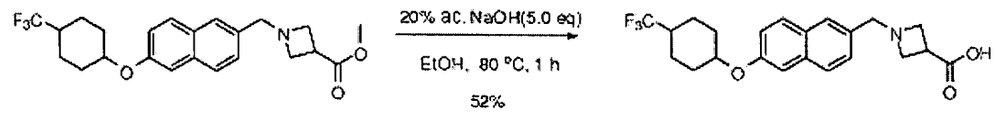
177

Ejemplo 148: 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo. ESI-MS $(M+1)^+$:396.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.73-7.64 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.73-3.67 (m, 5H), 3.45-3.39 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 2H), 0.90 (d, 6H).

Ejemplo 149: ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico

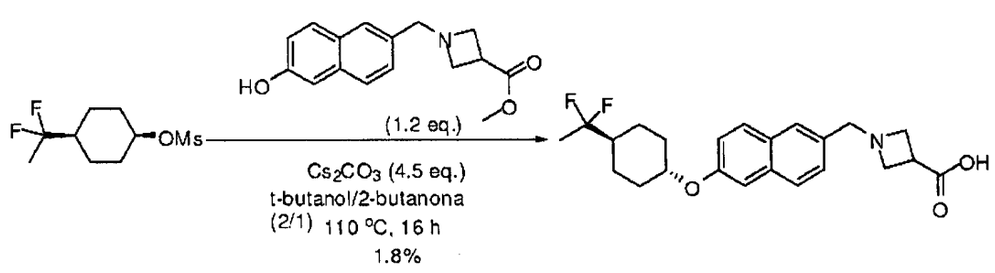


A una solución de 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0.26 mmol) en EtOH (15 mL) se agregó NaOH acuoso (3 mL, 20%, 5.0 eq) y se sometió a reflujo durante 1 h. Luego se enfrió la

178

reacción hasta 0°C, el pH de la solución se ajustó hasta 6 usando HCl 1M, se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó y concentró para dar el compuesto del título como un sólido levemente amarillo (50mg, rendimiento: 52%). ESI-MS $(M+1)^+$: 408.2 HPLC: 94.97%.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.77 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.41 (br, 1H), 2.07 (d, 2H), 1.80-1.60 (m, 6H).

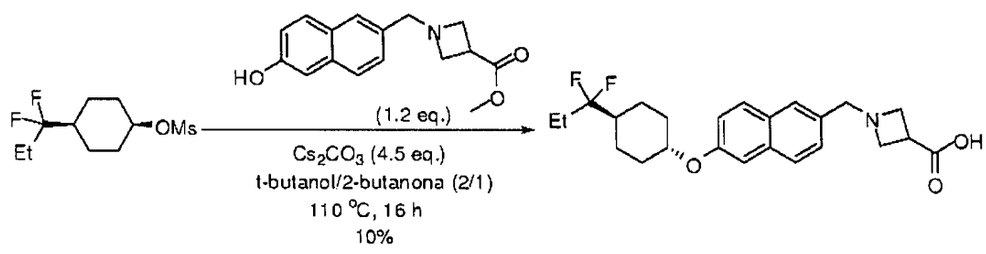
Ejemplo 150: ácido 1-((6-((trans)-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



Se disolvieron metanosulfonato de (trans)-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo (WO 2010051030) (0.98 mmol, 236 mg, 1.0 eq.), 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (1.17 mmol, 317 mg, 1.2 mmol) y Cs_2CO_3 (4.41 mmol, 1.4 g, 4.5 eq.) en t-butanol (4 mL) y 2-butanona (2 mL). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. Se agregó una solución de HCl acuoso 1M a la mezcla para

ajustar el pH=6. Luego se extrajo la mezcla con EtOAc. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/CH_3OH (10/1) como eluyente para dar el producto (7 mg, 1.8%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+1)^+$: 404.1. HPLC: 89.46%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.21 (d, 4H), 3.45~3.41 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 3H), 1.51-1.45 (m, 3H), 1.36-1.28 (m, 2H).

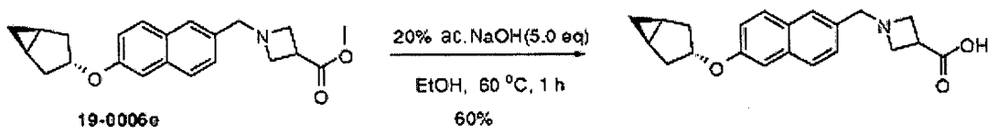
Ejemplo 151: ácido 1-((6-((trans)-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-((trans)-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 150). 22 mg, sólido levemente amarillo, rendimiento: 10%. ESI-MS $(M+1)^+$: 418.1. HPLC: 93.94%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.34 (d, 4H),

3.74~3.69 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 5H), 1.51-1.46 (m, 4H), 1.02 (t, 3H).

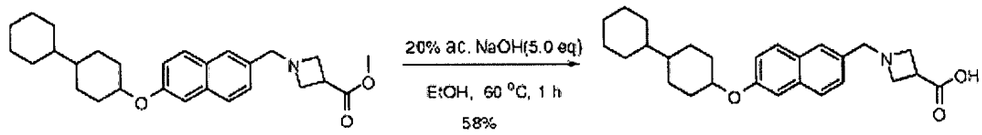
Ejemplo 152: ácido 1-((6-((1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



19-0006e

La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 50 mg, sólido levemente amarillo, rendimiento: 60%. ESI-MS $(M+1)^+$: 338.2. HPLC: 97.96%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.85 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.21-4.15 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.48 (q, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 2H), 0.56-0.53 (m, 1H), 0.17-0.15 (m, 1H).

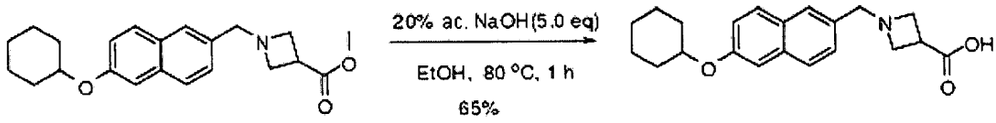
Ejemplo 153: ácido 1-((6-(bi(ciclohexan)-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-(4-

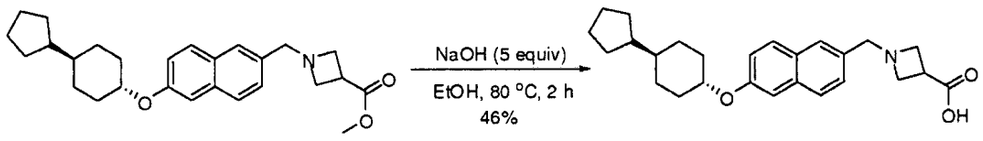
(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 50 mg, sólido levemente amarillo, rendimiento: 58%. ESI-MS $(M+1)^+$: 422.3 HPLC: 93.30%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.81-7.77 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.16-4.14 (m, 2H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.27 (d, 2H), 1.91-1.46 (m, 9H), 1.30-1.02 (m, 9H)

Ejemplo 154: ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



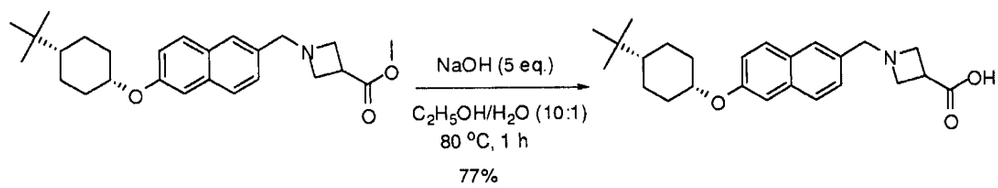
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 50 mg, sólido levemente amarillo, rendimiento: 65%. ESI-MS $(M+1)^+$: 340.2 HPLC: 95.48%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.76-7.73 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.16 (dd, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (br, 4H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.04 (dd, 2H), 1.83 (dd, 2H), 1.63-1.48 (m, 3H), 1.46-1.33 (m, 3H)

Ejemplo 155: ácido 1-((6-((trans)-4-ciclopentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 78 mg, sólido levemente amarillo, rendimiento: 46%. ESI-MS $(M+1)^+$: 408.3 HPLC: 98.97%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.83 (dd, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 4H), 3.72~3.64 (m, 1H), 2.21 (dd, 2H), 1.95 (dd, 2H) 1.83-1.78 (m, 2H), 1.65~1.42 (m, 7H), 1.22~1.14 (m, 5H)

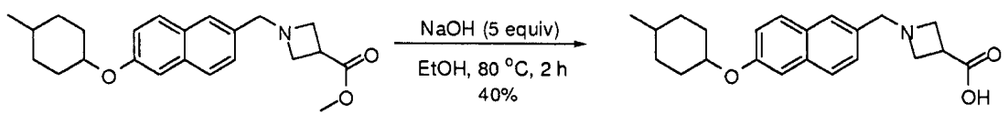
Ejemplo 156: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 27 mg, aceite levemente amarillo, rendimiento: 77%. ESI-MS $(M+1)^+$: 396.3 HPLC: 100%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.85

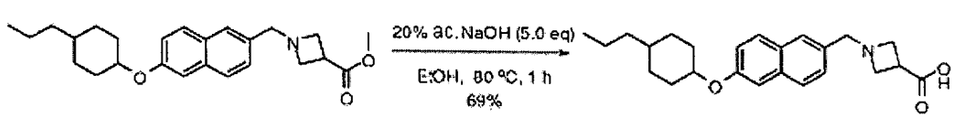
(dd, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.22-4.20 (m, 4H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.20 (d, 2H), 1.65-1.49 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)

Ejemplo 157: ácido 1-((6-(4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



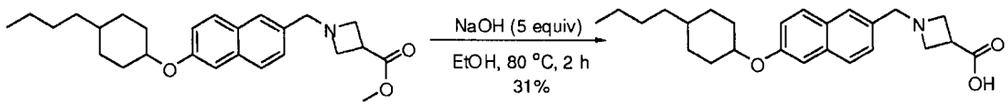
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 83 mg, sólido levemente amarillo, rendimiento: 40%. ESI-MS $(M+1)^+$: 354.2 HPLC: 96.69%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.87 (s, 1H), 7.81 (dd, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.30 (m, 4H), 3.71~3.64 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.83-1.38 (m, 7H), 0.94 (d, 3H).

Ejemplo 158: ácido 1-((6-(4-propilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



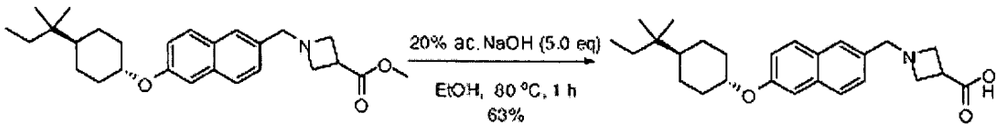
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 65 mg, rendimiento: 69% ESI-MS $(M+1)^+$: 382.2 HPLC: 96.32%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.85-7.78 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.12-4.10 (m, 4H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.23-1.86 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 3H), 1.46-1.24 (m, 8H), 0.93 (t, 3H).

Ejemplo 159: ácido 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



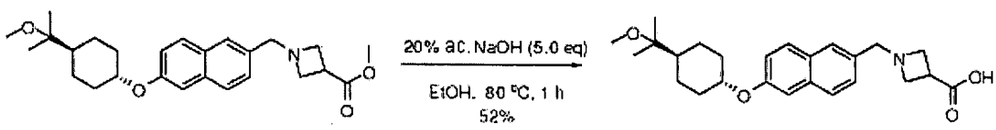
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 60 mg, sólido levemente amarillo, rendimiento: 31%. ESI-MS $(M+1)^+$: 396.3 HPLC: 98.15%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 4H), 3.66~3.60 (m, 1H), 2.16 (d, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.64-1.11 (m, 12H), 0.90 (t, 3H).

Ejemplo 160: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 50 mg, rendimiento: 63% ESI-MS $(M+1)^+$: 410.3 HPLC: 93.22%.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.91-7.82 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.39-4.34 (m, 5H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 7H), 0.85-0.88 (m, 9H).

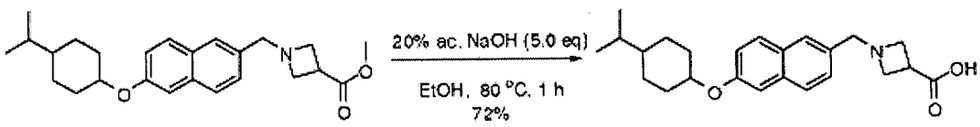
Ejemplo 161: ácido 1-((6-((trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 60 mg, rendimiento: 52% SI-MS $(M+1)^+$: 412.2 PLC: 92.12%. ^{1}H NMR

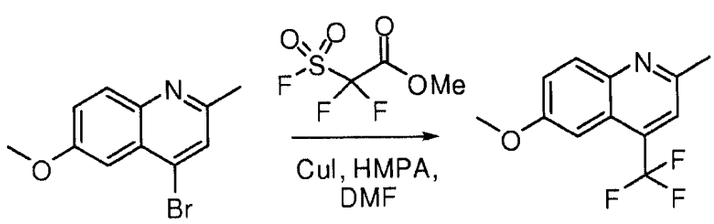
(400 MHz, CD_3OD) δ: 7.80-7.75 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 3H), 4.13-4.07 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.29-2.26 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.59-1.10 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 2H), 1.14 (s, 6H).

Ejemplo 162: ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico



La preparación del compuesto del título se llevó a cabo tal como se describió para el ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico de metilo. 0 mg, rendimiento: 72% SI-MS $(M+1)^+$: 382.2 PLC: 92.20%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.83-7.76 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.39-4.34 (m, 3H), 4.16-4.11 (m, 4H), 4.38-4.34 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.61-1.43 (m, 5H), 1.22-1.16 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 6H).

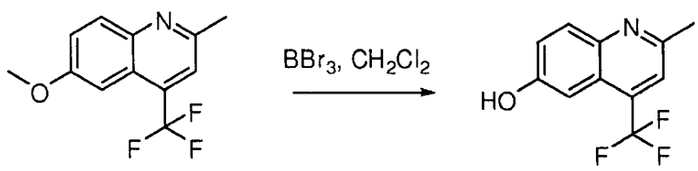
Ejemplo 163: 6-Metoxi-2-metil-4-trifluorometil-quinolina



137

Se desgasificó una solución de 4-Bromo-6-metoxi-2-metil-quinolina (0.202 g, 0.801 mmol), hexametilfosforamida (697 uL, 3.97 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.30 mL) mediante agitación al vacío y remplazando el vacío por argón (4 veces). A esto se agregó yoduro de cobre(I) (263 mg, 1.38 mmol) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (520 uL, 3.97 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 2h a 55°C, luego a 80°C durante 16 horas. La reacción se evaporó, luego se diluyó con cloruro de metileno. Se agregó gel de sílice y se retiró el solvente. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-50% de acetato de etilo en hexanos como eluyente (Rf=0.78 en 1:1 de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto en 40.5 mg de rendimiento (21%). ESI-MS(M+H+): 242.10.

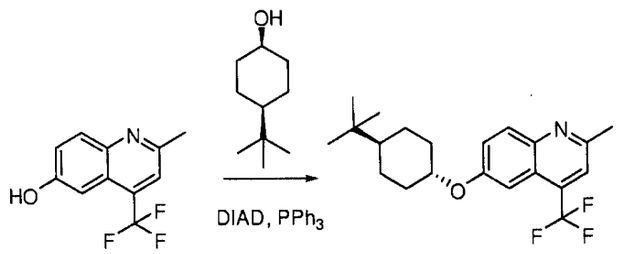
Ejemplo 164: 2-Metil-4-trifluorometil-quinolin-6-ol



Se disolvió 6-Metoxi-2-metil-4-trifluorometil-quinolina (0.894 g, 3.71 mmol) en cloruro de metileno (60 mL) y se enfrió hasta -78°C. Luego se agregó gota a gota una solución de 1.0 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno (11.0 mL, 11.0 mmol). Luego se calentó la mezcla de reacción hasta 23°C. La reacción se dejó agitar 22 h a

temperatura ambiente. Luego de enfriarla en un baño de hielo, se agregó solución de bicarbonato de sodio saturado con agitación. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-15% de metanol en cloruro de metileno para dar el producto (Rf=0.49 en 10% de metanol en cloruro de metileno) en 771 mg de rendimiento (92%). ESI-MS(M+H+): 228.10.

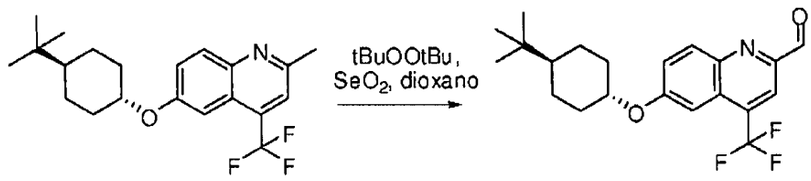
Ejemplo 165: 6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2-metil-4-trifluorometil-quinolina



Se colocaron 2-Metil-4-trifluorometil-quinolin-6-ol (0.771 g, 0.00339 mol), cis-4-terc-Butil-ciclohexanol (0.8570 g, 0.005484 mol) y trifenilfosfina (1.423 g, 0.005425 mol) en un matraz y se disolvieron en tolueno (25 mL). Para la reacción de Mitsunobu de determinados análogos, se sustituyó tolueno por THF como solvente. Luego se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1.137 mL, 0.005430 mol). Luego de agitación durante 3 d a T.A., la reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-

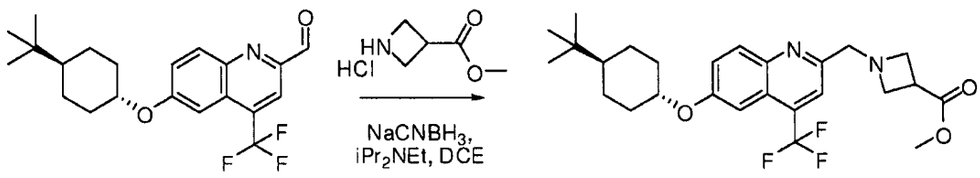
30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente (Rf=0.38 en 3:1 de hexanos/acetato de etilo). Se aislaron 0.739 g del producto (60%). ESI-MS(M+H+): 366.20.

Ejemplo 166: 6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolina-2-carbaldehído



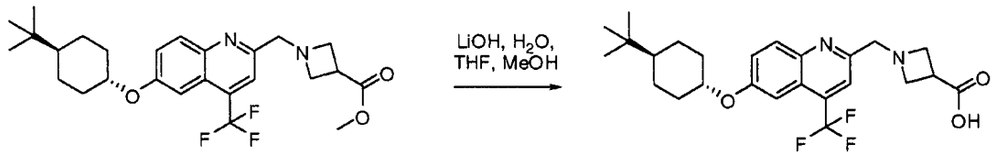
Se agregó peróxido de di-terc-butilo (0.186 mL, 1.01 mmol) a una suspensión de dióxido de selenio (0.252 g, 2.27 mmol) en 1,4-dioxano (6.0 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se agregó 6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2-metil-4-trifluorometil-quinolina (0.366 g, 1.00 mmol) como una solución en 1,4-dioxano (2.0 mL). La mezcla se selló y se calentó a 50°C durante 20 h. La reacción se filtró a través de celite y se lavó con dioxano. El solvente se evaporó y el residuo se purificó sobre columna en gel de sílice usando 0-20% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Se aisló (Rf=0.70 en 3:1 hexanos/acetato de etilo) el producto (212 mg, 56%). ESI-MS(M+H+): 380.20.

Ejemplo 167: éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Se agregó N,N-diisopropiletilamina (39 uL, 0.22 mmol) a una solución de 6-(4-trans-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolina-2-carbaldehído (61 mg, 0.16 mmol) y sal de clorhidrato del éster metílico del ácido Azetidina-3-carboxílico (34 mg, 0.22 mmol) en 1,2-dicloroetano (2.50 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora hasta temperatura ambiente. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (54 mg, 0.25 mmol) y se continuó la agitación. Luego de 1.5 h se diluyó la reacción en cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó sobre sulfato de magnesio, se filtró, evaporó y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-5% de metanol en cloruro de metileno) para dar el producto (Rf=0.30 en 5% de metanol/cloruro de metileno) en 65.8 mg de rendimiento (86%). ESI-MS(M+H+): 479.30.

Ejemplo 168: ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Se agregó 2M de hidróxido de litio, monohidrato en agua (0.500 mL, 1.00 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 1-[6-(4-trans-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico (0.0658 g, 0.137 mmol) en tetrahidrofurano (0.500 mL) y metanol (0.500 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de 1 hora, el solvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se trató con 1.00 M de cloruro de hidrógeno en agua (1.00 mL). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa dio el producto en 37.0 mg de rendimiento (39 %) como sal bis-TFA. ESI-MS(M+H+): 465.3; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 8.16 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 2.51, 9.29 Hz, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 4.90 (s, 2H), 4.35 - 4.44 (m, 1H), 3.83 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 10.79 Hz, 2H), 1.89 - 2.00 (m, 2H), 1.42 - 1.56 (m, 2H), 1.08 - 1.34 (m, 3H), 0.94 (s, 9H). 1.6 de TFA por molécula.

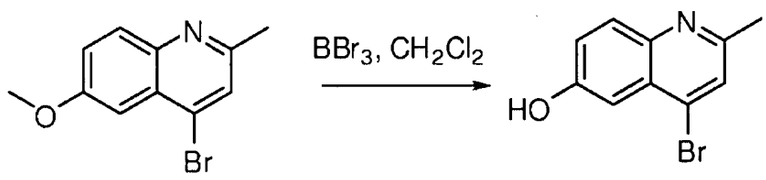
Ejemplo 169: ácido 3-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-amino}-propiónico

Sintetizado de acuerdo con el ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 168) usando la amina adecuada. ESI-MS(M+H+): 453.2; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.26, 9.29 Hz, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 4.65 (s, 2H), 4.28 - 4.45 (m, 1H), 3.48 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 10.79 Hz, 2H), 1.74 - 2.03 (m, 2H), 1.38 - 1.54 (m, 2H), 1.18 - 1.32 (m, 2H), 1.04 - 1.18 (m, 1H), 0.79 - 0.94 (m, 9H). 1.6 de TFA por molécula.

Ejemplo 170: ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

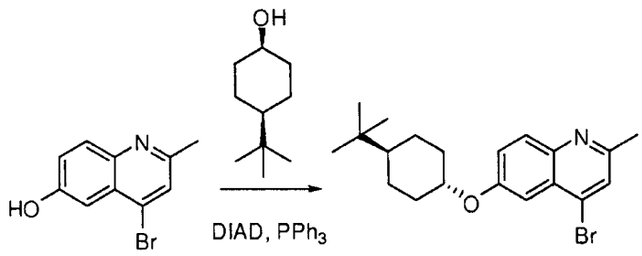
Sintetizado de acuerdo con el ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 168) usando la amina adecuada. ESI-MS(M+H+): 479.2; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 8.17 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 2.38, 9.41 Hz, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 4.85 (br. s., 2H), 4.32 - 4.44 (m, 1H), 3.39 - 3.53 (m, 1H), 2.51 (br. s., 1H), 2.41 (br. s., 1H), 2.27 (d, J = 10.79 Hz, 2H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 1.34 - 1.55 (m, 2H), 1.19 - 1.34 (m, 2H), 1.03 - 1.19 (m, 1H), 0.91 (s, 9H). 1.3 de TFA por molécula.

Ejemplo 171: 4-Bromo-2-metil-quinolin-6-ol



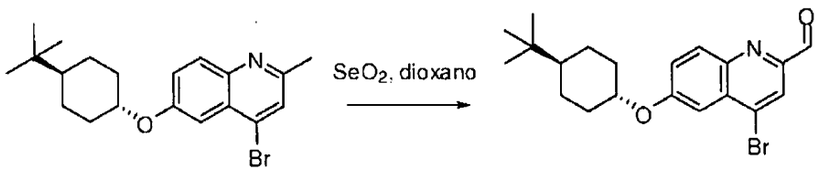
Sintetizado de acuerdo con 2-Metil-4-trifluorometil-quinolin-6-ol usando 4-Bromo-6-metoxi-2-metil-quinolina como material de partida. ESI-MS(M+H+): 238.00/240.00.

Ejemplo 172: 4-Bromo-6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-quinolina



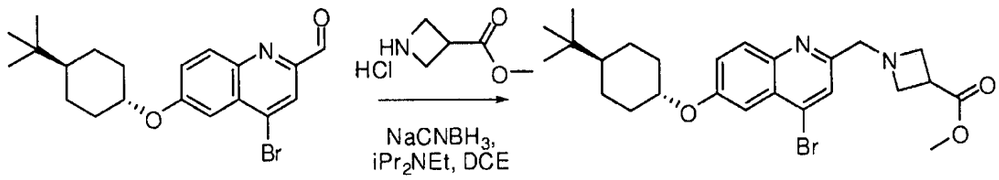
Sintetizado de acuerdo con 6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2-metil-4-trifluorometil-quinolina usando 4-Bromo-2-metil-quinolin-6-ol como material de partida. ESI-MS(M+H+): 378.1.

Ejemplo 173: 4-Bromo-6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolina-2-carbaldehído



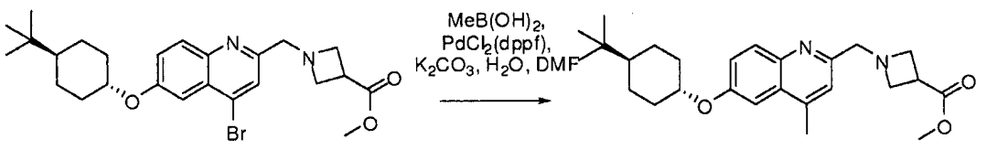
A una suspensión de dióxido de selenio (0.333 g, 3.00 mmol) en 1,4-dioxano (8.0 mL) se agregó una solución de 4-Bromo-6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-quinolina (0.469 g, 1.25 mmol) en 1,4-dioxano (4.0 mL). La mezcla se selló y se calentó a 50°C en un baño de aceite. Luego de 4 d, la reacción se filtró a través de celite y se lavó con dioxano. El solvente se evaporó y el residuo se purificó sobre columna en gel de sílice usando 0-25% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Se aisló el producto (Rf=0.68 en 3:1 hexanos/acetato de etilo) en 362 mg de rendimiento, 74%. ESI(M+H+): 390.10/392.10.

Ejemplo 174: éster metílico del ácido 1-[4-Bromo-6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Sintetizado de acuerdo con el éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico usando 4-Bromo-6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolina-2-carbaldehído como material de partida. ESI-MS(M+H+): 489.20/491.20.

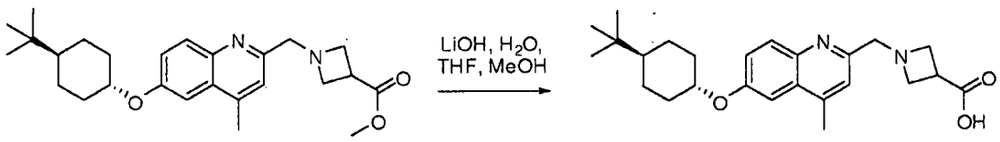
Ejemplo 175: éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Se agregó una mezcla de éster metílico del ácido 1-[4-Bromo-6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico (0.100 g, 0.204 mmol), ácido metilborónico (39 mg, 0.65 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (17 mg, 0.021 mmol), 2 M de carbonato de potasio en agua (0.306 mL, 0.613 mmol) y N,N-dimetilformamida (2.5 mL) a un frasco de 40 mL equipado con una barra de agitación magnética. El frasco se desgasificó mediante agitación en un flujo de Ar. La mezcla de reacción se agitó a 60°C en Ar durante 3 d. La reacción se enfrió, diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-10% de metanol en cloruro de metileno como eluyente (Rf=0.44 en 10% de metanol/cloruro de metileno). Las fracciones adecuadas se combinaron y evaporaron. El producto se purificó adicionalmente mediante

HPLC preparativa para dar el producto en 33 mg de rendimiento (25%) como sal bis-TFA. ESI-MS(M+H+): 425.30.

Ejemplo 176: ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Sintetizado de acuerdo con ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico usando éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico como material de partida. ESI-MS(M+H+): 411.30; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 7.97 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.64, 9.16 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.45 - 4.59 (m, 4H), 4.36 - 4.45 (m, 1H), 3.71 - 3.86 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.28 (d, J = 11.29 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 10.79 Hz, 2H), 1.37 - 1.52 (m, 2H), 1.19 - 1.36 (m, 2H), 1.06 - 1.19 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

Ejemplo 177: ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

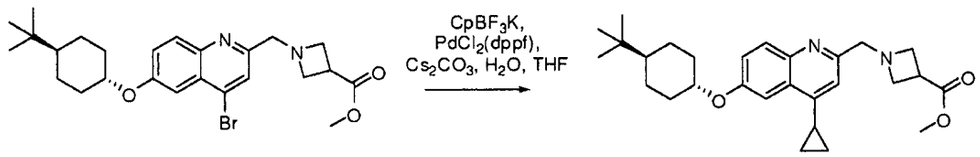
Sintetizado de acuerdo con el ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico usando la amina adecuada. ESI-

MS(M+H+): 425.3; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 8.00 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.51, 9.29 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.63 - 4.76 (m, 2H), 4.36 - 4.49 (m, 1H), 3.68 - 3.90 (m, 2H), 3.54 - 3.68 (m, 2H), 3.37 - 3.51 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.45 - 2.57 (m, 1H), 2.34 - 2.45 (m, 1H), 2.29 (d, J = 10.54 Hz, 2H), 1.87 - 1.98 (m, 2H), 1.37 - 1.53 (m, 2H), 1.20 - 1.37 (m, 2H), 1.07 - 1.20 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

Ejemplo 178: ácido 3-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-amino}-propiónico

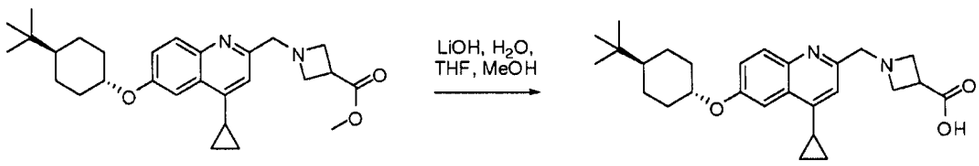
Sintetizado de acuerdo con el ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico usando la amina adecuada. ESI-MS(M+H+): 399.3;1H NMR (300 MHz, METANOL-d4) Cambio 7.88 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.27 - 4.38 (m, 1H), 3.31 - 3.38 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.61 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (d, J = 9.44 Hz, 2H), 1.77 - 1.89 (m, 2H), 1.28 - 1.43 (m, 2H), 1.10 - 1.26 (m, 2H), 0.97 - 1.10 (m, 1H), 0.83 (s, 9H).

Ejemplo 179: éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Se agregaron éster metílico del ácido 1-[4-Bromo-6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico (0.100 g, 0.000204 mol), sal potásica de trifluoroborato de ciclopropilo (0.050 g, 0.00034 mol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0.019 g, 0.000023 mol), carbonato de cesio (0.215 g, 0.000660 mol), tetrahidrofurano (2.50 mL) y agua (0.25 mL) a un frasco de 40 mL equipado con una barra de agitación magnética. El frasco se desgasificó mediante agitación en un flujo de Ar. La reacción se agitó en Ar durante 3 días a 80°C. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-10% de metanol en DCM como eluyente (Rf=0.44 en 10% de metanol/DCM). El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. Las fracciones adecuadas se combinaron para dar el producto en 76 mg de rendimiento (55%) como sal bis-TFA. ESI-MS(M+H+): 451.30.

Ejemplo 180: ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Sintetizado de acuerdo con ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico usando éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico como material de partida. ESI-MS(M+H+): 437.3; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 7.97 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.64, 9.16 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.36 - 4.59 (m, 5H), 3.70 - 3.86 (m, 1H), 2.38 - 2.51 (m, 1H), 2.30 (d, J = 10.54 Hz, 2H), 1.85 - 1.99 (m, 2H), 1.37 - 1.53 (m, 2H), 1.19 - 1.34 (m, 4H), 1.05 - 1.19 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.81 - 0.89 (m, 2H).

Ejemplo 181: ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

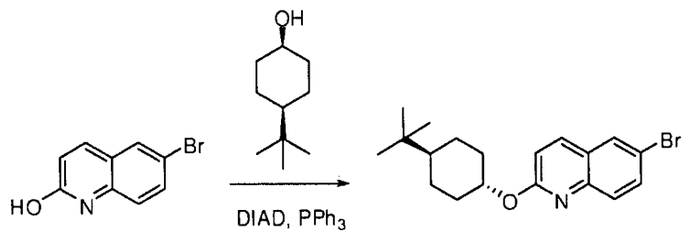
Sintetizado de acuerdo con el ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico usando el intermediario adecuado disponible de la síntesis del ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico). ESI-MS(M+H+): 451.3; 1H NMR

(400 MHz, METANOL-d4) Cambio 7.99 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.64, 9.16 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.60 - 4.72 (m, 2H), 4.35 - 4.49 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 6.53, 12.05 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 8.66, 11.92 Hz, 1H), 3.50 - 3.66 (m, 2H), 3.37 - 3.49 (m, 1H), 2.42 - 2.55 (m, 2H), 2.38 (td, J = 6.96, 13.68 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 10.29 Hz, 2H), 1.85 - 1.98 (m, 2H), 1.36 - 1.52 (m, 2H), 1.18 - 1.34 (m, 4H), 1.03 - 1.18 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.79 - 0.89 (m, 2H).

Ejemplo 182: ácido 3-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-amino}-propiónico

Sintetizado de acuerdo con el ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico usando el intermediario adecuado disponible de la síntesis del ácido 3-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-amino}-propiónico). ESI-MS(M+H+): 425.3; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 8.00 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.64, 9.16 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.44 - 2.54 (m, 1H), 2.32 (d, J = 11.04 Hz, 2H), 1.91 - 1.99 (m, 2H), 1.42 - 1.54 (m, 2H), 1.21 - 1.36 (m, 4H), 1.07 - 1.21 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.84 - 0.92 (m, 2H).

Ejemplo 183: 6-Bromo-2-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolina



Sintetizado de acuerdo con 6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2-metil-4-trifluorometil-quinolina usando 6-Bromo-quinolin-2-ol como material de partida. Se confirmó que la alquilación estaba en el oxígeno mediante 2D NMR (HMQC) del intermediario siguiente. ESI-MS(M+H+): 362.1/364.10).

Ejemplo 184: 2-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolina-6-carbaldehído

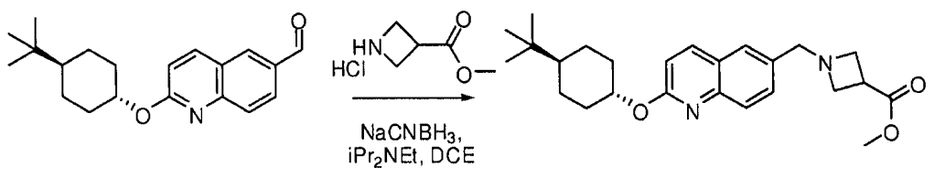


A 6-Bromo-2-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolina (1.0933 g, 3.0176 mmol) en tetrahidrofurano (24 mL) se agregó 1.6 M de n-butil-litio en hexano (5.6 mL, 9.0 mmol) a -78°C y la reacción se agitó durante 15 min. Se agregó N,N-dimetilformamida (1.2 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó HCl 1M y la reacción se dejó calentar hasta T.A. Se agregó la solución de bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

202

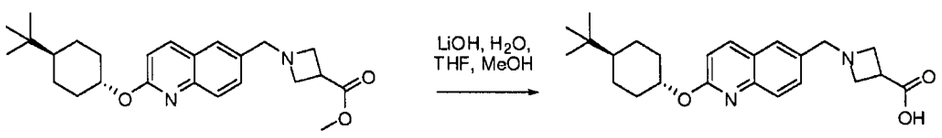
La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (0-50%) como eluyente para dar el producto en 603 mg de rendimiento (64%). ESI-MS(M+H+): 312.20.

Ejemplo 185: éster metílico del ácido 1-[2-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Sintetizado de acuerdo con el éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico usando 2-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolina-6-carbaldehído como material de partida. ESI-MS(M+H+): 411.30.

Ejemplo 186: ácido 1-[2-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



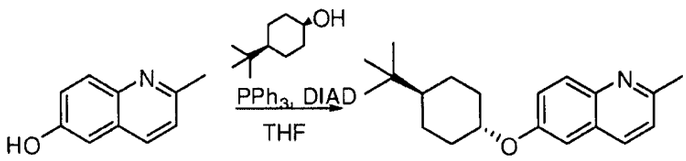
Sintetizado de acuerdo con ácido 1-[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-

azetidina-3-carboxílico usando éster metílico del ácido 1-[2-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico como material de partida. ESI-MS(M+H+): 397.39; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 8.15 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.89 - 7.94 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.88, 8.66 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 5.10 - 5.22 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.20 - 4.47 (m, 4H), 3.71 (quin, J = 8.28 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 9.54 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 14.31 Hz, 2H), 1.36 - 1.52 (m, 2H), 1.19 - 1.36 (m, 2H), 1.06 - 1.19 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

Ejemplo 187: ácido 1-[2-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

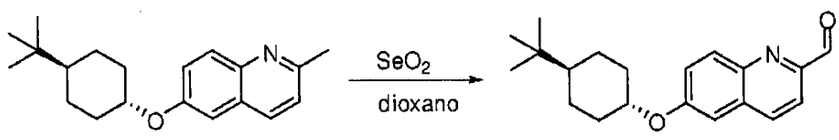
Sintetizado de acuerdo con el ácido 1-[2-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico usando la amina adecuada. ESI-MS(M+H+): 411.41; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 8.14 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.88, 8.66 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 5.04 - 5.27 (m, 1H), 4.54 (br. s., 2H), 3.31 - 4.11 (m, 5H), 2.15 - 2.61 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.05 Hz, 2H), 1.35 - 1.52 (m, 2H), 1.17 - 1.35 (m, 2H), 1.03 - 1.17 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).

Ejemplo 188: 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-metilquinolina



A una solución de 2-Metil-quinolin-6-ol (4.13 g, 0.0259 mol), cis 4-terc-Butil-ciclohexanol (4.86 g, 0.0311 mol) y trifenilfosfina (9.53 g, 0.0363 mol; Proveedor = Aldrich) en tetrahidrofurano (100 mL, 1 mol; Proveedor = Acros), enfriada en un baño de hielo, se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (7.61 mL, 0.0363 mol; Proveedor = Acros) en tetrahidrofurano (10 mL, 0.1 mol; Proveedor = Acros). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h dejando que alcanzara temperatura ambiente. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se absorbió en cloruro de metileno, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-30% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título en 56% de rendimiento. ESI-MS (M+H+): 298.3.

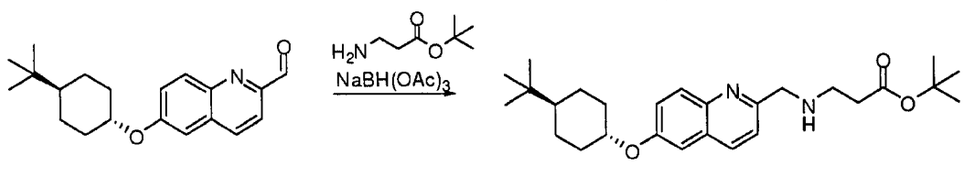
Ejemplo 189: 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolina-2-carbaldehído



Se agregó peróxido de di-terc-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, luego se agregó 6-(trans-4-terc-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. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó en cloroformo y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se lavó con agua. Las capas se separaron y la fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró a presión reducida, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido en 20% de rendimiento. ESI-MS (M+H+): 312.27.

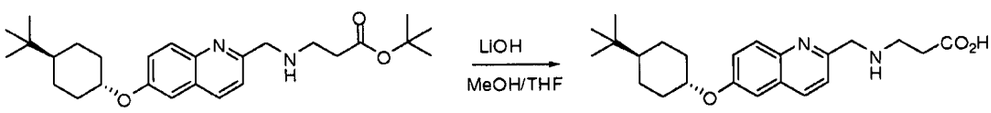
Ejemplo 190: 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2il)metilamino)propanoato de terc-butilo



Se agitó una solución de trietilamina (0.07356 mL, 0.5278 mmol), 6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolina-2-carbaldehído (0.1259 g, 0.4043 mmol) y sal de HCl del éster t-butílico de β-alanina (0.08813 g, 0.4851 mmol) en 1,2-dicloroetano (5.00 mL, 63.5 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregó

triacetoxiborohidruro de sodio (0.1714 g, 0.8086 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se diluyó en cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-5% de MeOH en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título en 66% de rendimiento. ESI-MS (M+H+): 441.50.

Ejemplo 191: ácido 3-((6-((trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metilamino)propanoico



Se agregó 2M de hidróxido de litio, monohidrato en agua (1.00 mL, 2.00 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino}-propiónico (0.2416 g, 0.5483 mmol) en tetrahidrofurano (1.00 mL, 12.3 mmol) y metanol (1.00 mL, 24.7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se retiró el solvente a presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. ESI-MS (M+H+): 385.42. 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.16 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.76, 9.04

Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 4.29 - 4.39 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.86 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 2.22 - 2.30 (m, 2H), 1.85 - 1.93 (m, 2H), 1.34 - 1.47 (m, 2H), 1.19 - 1.31 (m, 2H), 1.04 - 1.15 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)

Los siguientes compuestos se sintetizaron como ácido 3-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metilamino)propanoico usando los ciclohexanoles y aminoésteres adecuados:

Ejemplo 192: ácido 1-[6-(trans 4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 411.64; 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) Cambio 8.56 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.76, 9.29 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.51 Hz, 2H), 4.40 - 4.51 (m, 1H), 3.78 - 3.93 (m, 2H), 3.60 - 3.74 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.54 (dt, J = 6.96, 8.91 Hz, 1H), 2.37 - 2.47 (m, 1H), 2.29 (d, J = 2.76 Hz, 2H), 1.89 - 1.98 (m, 2H), 1.41 - 1.53 (m, 2H), 1.24 - 1.37 (m, 2H), 1.11 - 1.20 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)

Ejemplo 193: ácido 1-[6-(trans 4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 397.44; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.26 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.37

- 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.48 - 4.59 (m, 4H), 4.34 - 4.44 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.25 - 2.33 (m, J = 11.55 Hz, 2H), 1.89 - 1.97 (m, 2H), 1.38 - 1.51 (m, 2H), 1.22 - 1.35 (m, 2H), 1.07 - 1.19 (m, J = 11.80 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H)

Ejemplo 194: ácido 1-[6-(trans 4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

Enantiómero 1, separado por HPLC quiral. ESI-MS(M+H+): 411.35; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Cambio 8.16 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 2.76, 9.04 Hz, 1H), 4.31 - 4.42 (m, 1H), 3.77 (d, J = 5.02 Hz, 2H), 2.80 - 2.90 (m, 1H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.52 - 2.67 (m, 4H), 2.15 - 2.24 (m, 2H), 1.88 - 2.00 (m, 2H), 1.76 - 1.85 (m, 2H), 1.28 - 1.40 (m, 2H), 1.14 - 1.27 (m, 2H), 0.87 (s, 9H)

Ejemplo 195: ácido 1-[6-(trans 4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

Enantiómero 2, separado por HPLC quiral. ESI-MS(M+H+): 411.36; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Cambio 8.16 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 4.32 - 4.42 (m, 1H), 3.78 (d, J = 5.02 Hz, 2H), 2.83 - 2.92 (m, 1H), 2.71 - 2.77 (m, 1H), 2.51 - 2.68 (m, 4H), 2.17 - 2.24 (m, 2H), 1.89 - 2.00 (m, 2H), 1.77 - 1.85 (m, 2H), 1.29 - 1.41 (m, 2H), 1.14 - 1.27 (m, 2H), 0.87 (s, 9H)

Ejemplo 196: ácido 1-[6-(trans 4-Ciclopentil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 423.33; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.29 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.27 Hz, 2H), 4.38 - 4.49 (m, 1H), 3.79 (d, J = 2.51 Hz, 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 2.52 (dq, J = 7.02, 8.82 Hz, 1H), 2.43 (dt, J = 6.87, 13.62 Hz, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.89 (m, 2H), 1.41 - 1.71 (m, 7H), 1.11 - 1.30 (m, 5H)

Ejemplo 197: ácido 1-[6-(trans 4-Ciclopentil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 409.33; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.26 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.41 - 7.43 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.48 - 4.61 (m, 4H), 4.38 - 4.47 (m, 1H), 3.81 (quin, J = 8.35 Hz, 1H), 2.20 - 2.28 (m, 2H), 1.93 - 2.01 (m, 2H), 1.79 - 1.88 (m, 2H), 1.40 - 1.71 (m, 7H), 1.12 - 1.29 (m, 5H)

Ejemplo 198: ácido 3-{[6-(trans 4-Ciclopentil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino}-propiónico

ESI-MS(M+H+): 397.01; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.27 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.44

(d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.76, 9.29 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.38 - 4.47 (m, 1H), 3.47 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 2.20 - 2.28 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 2H), 1.78 - 1.88 (m, 2H), 1.40 - 1.71 (m, 8H), 1.11 - 1.29 (m, 5H)

Ejemplo 199: ácido 1-{6-[trans 4-(1,1-Dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-quinolin-2-ilmetil}-pirrolidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 425.31; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.29 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.02 Hz, 2H), 4.36 - 4.46 (m, 1H), 3.73 - 3.93 (m, 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 2.36 - 2.59 (m, 2H), 2.26 - 2.34 (m, 2H), 1.83 - 1.93 (m, 2H), 1.40 - 1.52 (m, 2H), 1.23 - 1.39 (m, 5H), 0.82 - 0.91 (m, 9H)

Ejemplo 200: ácido 1-{6-[trans 4-(1,1-Dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-quinolin-2-ilmetil}-azetidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 411.32; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.26 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.41 - 7.43 (m, 1H), 7.37 - 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.48 - 4.60 (m, 4H), 4.35 - 4.44 (m, 1H), 3.81 (quin, J = 8.35 Hz, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 2H), 1.84 - 1.92 (m, 2H), 1.23 - 1.51 (m, 7H), 0.82 - 0.91 (m, 9H)

Ejemplo 201: ácido 3-({6-[trans 4-(1,1-Dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-quinolin-2-ilmetil}-amino)-propiónico

ESI-MS(M+H+): 399.32; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.27 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.76, 9.29 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.35 - 4.44 (m, 1H), 3.46 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 2.26 - 2.33 (m, 2H), 1.84 - 1.91 (m, 2H), 1.38 - 1.51 (m, 2H), 1.23 - 1.38 (m, 5H), 0.82 - 0.90 (m, 10H)

Ejemplo 202: ácido (1S,2R)-2-{[6-(trans 4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino}-ciclohexanocarboxílico

ESI-MS(M+H+): 439.35; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.28 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.76, 9.29 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.36 - 4.45 (m, 1H), 3.50 (dt, 1H), 2.04 - 2.35 (m, 2H), 1.89 - 1.99 (m, J = 12.05 Hz, 3H), 1.59 - 1.69 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 3H), 1.14 - 1.36 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)

Ejemplo 203: ácido (1S,2S)-2-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino}-ciclohexanocarboxílico

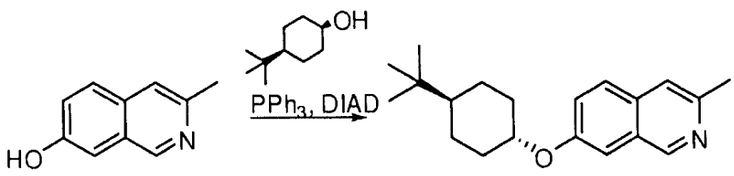
ESI-MS(M+H+): 439.36; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.29 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.76, 9.29 Hz, 1H),

7.34 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 15.31 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 15.31 Hz, 1H), 4.36 - 4.46 (m, 1H), 3.48 - 3.60 (m, 1H), 2.65 - 2.75 (m, 1H), 2.26 - 2.39 (m, 4H), 1.90 - 1.99 (m, 3H), 1.86 (d, 1H), 1.36 - 1.60 (m, 5H), 1.24 - 1.36 (m, 2H), 1.17 (dt, 1H), 0.94 (s, 9H)

Ejemplo 204: ácido (1S,2R)-2-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino}-ciclopentanocarboxílico

ESI-MS(M+H+): 425.52; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.26 - 8.31 (m, 1H), 7.96 - 8.02 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 2.76, 9.29 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 4.51 - 4.66 (m, 2H), 4.36 - 4.46 (m, 1H), 3.82 - 4.13 (m, 1H), 2.22 - 2.34 (m, 3H), 2.10 - 2.21 (m, 1H), 1.89 - 2.06 (m, 4H), 1.74 - 1.85 (m, 1H), 1.39 - 1.52 (m, 2H), 1.23 - 1.36 (m, 2H), 1.11 - 1.20 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)

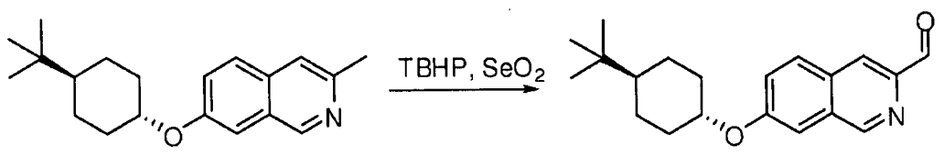
Ejemplo 205: 7-(trans 4-terc-butilciclohexiloxi)-3-metilisoquinolina



Se agregó trifenilfosfina (5.14 g, 19.6 mmol) a una solución de 3-Metil-isoquinolin-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,

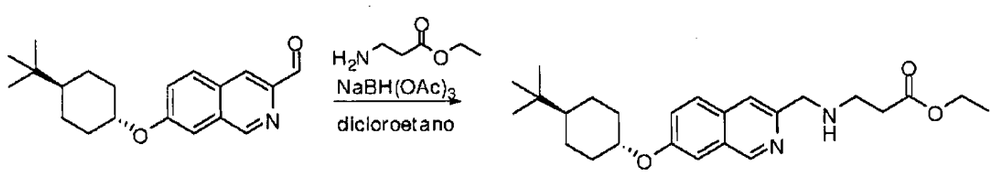
luego se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (3.86 mL, 19.6 mmol). Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró al vacío. El producto bruto se disolvió en cloruro de metileno, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título en 52% de rendimiento. ESI-MS(M+H+): 298.46.

Ejemplo 206: 7-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)isoquinolina-3-carbaldehído



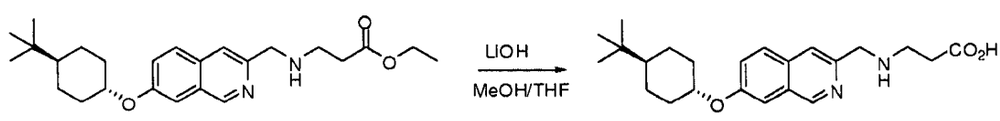
Se agregó dióxido de selenio (2.25 g, 20.3 mmol) a una solución de 7-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-3-metil-isoquinolina (2.01 g, 6.76 mmol) en éter difenílico (50 mL, 300 mmol) y la mezcla se calentó a 200°C en un tubo sellado durante 4 horas. Luego se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se agregó gel de sílice y se colocó el matraz en un baño de agua helada para solidificar el solvente de éter difenílico. Esta mezcla sólida que contenía el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título en 50% de rendimiento. ESI-MS(M+H+): 312.27

Ejemplo 207: 3-((7-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)isoquinolin-3-il)metilamino)propanoato de terc-butilo



Se agregó trietilamina (0.07356 mL, 0.5278 mmol) a una solución de 7-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-isoquinolina-3-carbaldehído (0.1174 g, 0.3770 mmol) y sal de HCl del éster etílico del ácido 3-Amino-propiónico; (0.08107 g, 0.5278 mmol) en 1,2-dicloroetano (5.00 mL, 63.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.1118 g, 0.5278 mmol) y la mezcla se agitó 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 $MgSO_4$, se filtró, adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-5% de MeOH en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título en 97% de rendimiento. ESI-MS(M+H+): 413.35.

Ejemplo 208: ácido 3-((7-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)isoquinolin-3-il)metilamino)propanoico



Se agregó 2M de hidróxido de litio, monohidrato en agua (1.00 mL, 2.00 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-{[7-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-amino}-propiónico (0.1505 g, 0.3648 mmol) en tetrahidrofurano (1.00 mL, 12.3 mmol) y metanol (1.00 mL, 24.7 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. Luego se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con una solución de 1 M de cloruro de hidrógeno en agua (1.999 mL, 1.999 mmol). Luego se concentró la capa orgánica hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título como una sal bis-TFA. ESI-MS(M+H+): 385.51 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 9.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.51, 9.04 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 - 4.46 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 2.25 - 2.34 (m, 2H), 1.89 - 1.98 (m, 2H), 1.40 - 1.52 (m, 2H), 1.24 - 1.37 (m, 2H), 1.10 - 1.20 (m, 1H), 0.90 - 0.95 (m, 9H)

Los siguientes compuestos se sintetizaron como el ácido 3-((7-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)isoquinolin-3-il)metilamino)propanoico usando los ciclohexanoles y aminoésteres adecuados:

Ejemplo 209: ácido 1-[7-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 411.33; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 9.23 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.51, 8.78 Hz, 1H), 4.56 - 4.68 (m, 2H), 4.39 - 4.49 (m, 1H), 3.61 - 3.78 (m, 2H), 3.52 (t, J = 7.28 Hz, 2H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 2.33 - 2.52 (m, 2H), 2.25 - 2.33 (m, 2H), 1.88 - 1.97 (m, 2H), 1.39 - 1.51 (m, 2H), 1.23 - 1.35 (m, 2H), 1.09 - 1.18 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)

Ejemplo 210: ácido 1-[7-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 397.32; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 9.20 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.51, 9.04 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.39 - 4.50 (m, 5H), 3.70 - 3.81 (m, 1H), 2.26 - 2.35 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 2H), 1.41 - 1.53 (m, 2H), 1.30 (qd, 2H), 1.09 - 1.21 (m, J = 2.54, 2.54, 11.48 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H)

Ejemplo 211: ácido 1-[7-(trans-4-Ciclopentil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 423.28; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 9.24 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.38, 8.91 Hz, 1H),

4.59 - 4.69 (m, 2H), 4.43 - 4.54 (m, 1H), 3.63 - 3.79 (m, 2H), 3.53 (t, J = 7.28 Hz, 2H), 3.38 - 3.48 (m, 1H), 2.32 - 2.54 (m, 2H), 2.21 - 2.29 (m, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.88 (m, 2H), 1.42 - 1.71 (m, 6H), 1.11 - 1.31 (m, 6H)

Ejemplo 212: ácido 1-[7-(trans-4-Ciclopentil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 409.29; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 9.20 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.38, 8.91 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.39 - 4.52 (m, 5H), 3.70 - 3.81 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 3.64, 13.18 Hz, 2H), 1.93 - 2.01 (m, 2H), 1.78 - 1.88 (m, 2H), 1.41 - 1.71 (m, 7H), 1.11 - 1.31 (m, 5H)

Ejemplo 213: ácido 3-{[7-(trans-4-Ciclopentil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-amino}-propiónico

ESI-MS(M+H+): 397.29; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 9.23 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.51, 9.04 Hz, 1H), 4.43 - 4.53 (m, 3H), 3.35 - 3.41 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.21 - 2.30 (m, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 1.80 - 1.80 (m, 0H), 1.79 - 1.88 (m, J = 6.02 Hz, 2H), 1.41 - 1.71 (m, 7H), 1.12 - 1.30 (m, 5H)

Ejemplo 214: ácido 1-(7-(trans-4-terc-pentilciclohexiloxi)isoquinolin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico

ESI-MS(M+H+): 425.31; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 9.23 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.38, 8.91 Hz, 1H), 4.57 - 4.67 (m, 2H), 4.38 - 4.49 (m, 1H), 3.61 - 3.78 (m, 2H), 3.52 (t, J = 7.28 Hz, 2H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 2.25 - 2.52 (m, 4H), 1.83 - 1.91 (m, 2H), 1.38 - 1.51 (m, 2H), 1.20 - 1.38 (m, 5H), 0.81 - 0.89 (m, 9H)

Ejemplo 215: ácido 1-(7-(trans-4-terc-pentilciclohexiloxi)isoquinolin-3-il)metil)-azetidina-3-carboxílico

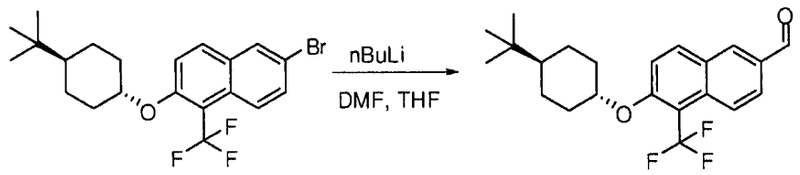
ESI-MS(M+H+): 411.31; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 9.20 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.51, 9.04 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.39 - 4.49 (m, 5H), 3.70 - 3.80 (m, 1H), 2.26 - 2.34 (m, J = 11.04 Hz, 2H), 1.84 - 1.92 (m, 2H), 1.39 - 1.51 (m, 2H), 1.21 - 1.39 (m, 5H), 0.83 - 0.90 (m, 9H)

Ejemplo 216: ácido 3-((7-(trans-4-terc-pentilciclohexiloxi)isoquinolin-3-il)metilamino)propanoico

ESI-MS(M+H+): 399.33; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 9.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.51, 9.04 Hz, 1H),

4.46 (s, 2H), 4.39 - 4.45 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.26 - 2.34 (m, J = 2.76, 13.05 Hz, 2H), 1.83 - 1.91 (m, 2H), 1.39 - 1.51 (m, J = 11.63, 11.63, 11.63 Hz, 2H), 1.20 - 1.38 (m, 5H), 0.82 - 0.90 (m, 9H).

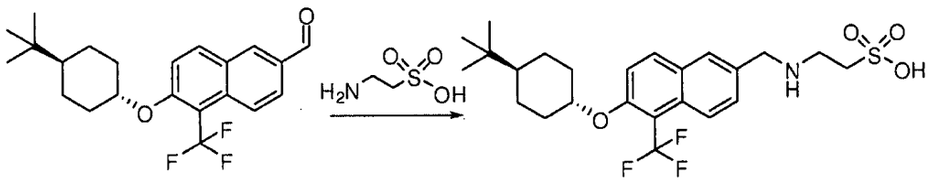
Ejemplo 217: 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno



Se disolvió 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (2.58 g, 6.01 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL, 1000 mmol) y se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo/acetona. Se agregó lentamente 1.6 M de n-butil-litio en hexano (7.512 mL, 12.02 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego se agregó lentamente N,N-dimetilformamida (1.396 mL, 18.03 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-20% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título en 80% de rendimiento. ESI-MS(M+H+): 379.41

220

Ejemplo 218: ácido 2-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-etanosulfónico



Se agregó taurina (0.03737 g, 0.2986 mmol) a una solución de 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (0.1130 g, 0.2986 mmol) en etanol (3.00 mL, 51.4 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó cianoborohidruro de sodio (0.02252 g, 0.3583 mmol). Luego la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con solución de ácido cítrico acuoso saturado (4ml), luego se concentró hasta sequedad a presión reducida. El sólido resultante se lavó con agua y se filtró. El residuo se lavó con agua (10mL), éter (10mL) y hexano (10mL) consecutivamente, luego se filtró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS(M+H+): 488.3; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Cambio 8.46 - 8.52 (m, 1H), 7.83 - 7.88 (m, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 4.21 - 4.30 (m, 1H), 4.02 (br. s., 2H), 2.88 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 13.80 Hz, 2H), 1.77 - 1.85 (m, 2H),

221

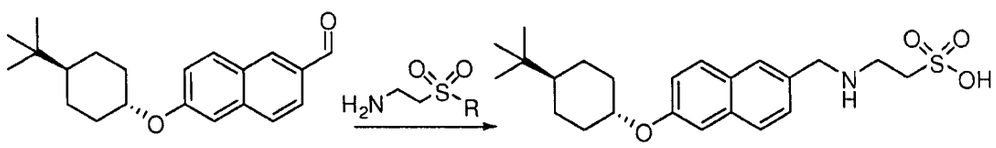
1.43 - 1.52 (m, 2H), 1.00 - 1.13 (m, 2H), 0.67 - 0.92 (m, 3H), 0.53 (s, 9H).

El siguiente compuesto se sintetizó como el ácido 2-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-etanosulfónico usando la aminosulfona adecuada:

Ejemplo 219: [6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-(2-metanosulfonil-etil)-amina

ESI-MS(M+H+): 486.52; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 8.13 (dd, J = 1.88, 8.91 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.01, 9.04 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.39 - 4.49 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.36 (d, J = 7.78 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.27 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.17 - 2.26 (m, 2H), 1.87 - 1.95 (m, 2H), 1.43 - 1.56 (m, 2H), 1.06 - 1.30 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)

Ejemplo 220: ácido 2-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-etanosulfónico



Se sometió a reflujo una solución de 6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (0.1662 g, 0.5354 mmol) y taurina (0.06700 g, 0.5354 mmol) en etanol

anhidro (4.00 mL, 68.5 mmol) durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó cianoborohidruro de sodio (0.04037 g, 0.6425 mmol). Luego la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con ácido cítrico acuoso sat. (4mL). Luego se concentró la mezcla hasta sequedad a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en agua y se filtró. El residuo se lavó con agua, se secó al aire y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS(M+H+): 420.34; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Cambio 8.68 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.73 - 7.81 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 1.76, 8.53 Hz, 1H), 7.32 - 7.35 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 2.51, 8.78 Hz, 1H), 4.29 - 4.38 (m, 1H), 4.24 (br. s., 2H), 3.13 (d, J = 13.80 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 13.55 Hz, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 2H), 1.72 - 1.80 (m, 2H), 1.23 - 1.36 (m, 2H), 1.09 - 1.22 (m, 2H), 0.96 - 1.06 (m, 1H), 0.81 (s, 9H)

Los siguientes compuestos se sintetizaron como e l ácido 2-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-etanosulfónico usando las aminas adecuadas:

Ejemplo 221: ácido 3-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-propano-1-sulfónico

ESI-MS(M+H+): 434.44; 1H NMR (400 MHz, MeOD) Cambio 7.90 (br. s., 1H), 7.85 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.81 (d, J =

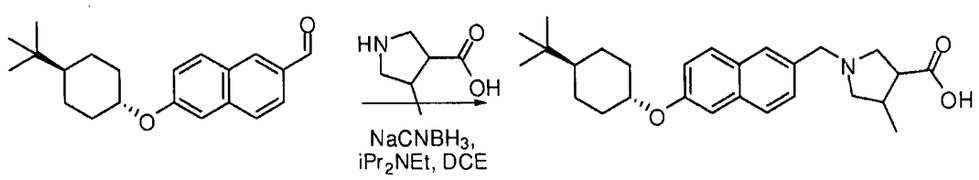
223

9.04 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.76, 8.53 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.51, 9.04 Hz, 1H), 4.34 - 4.43 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.96 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.25 - 2.33 (m, 2H), 2.19 (quin, J = 6.90 Hz, 2H), 1.89 - 1.97 (m, 2H), 1.38 - 1.50 (m, 2H), 1.23 - 1.35 (m, 2H), 1.08 - 1.19 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)

Ejemplo 222: N-(2-{[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-etil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

ESI-MS(M+H+): 563.50; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Cambio 7.91 - 8.00 (m, 5H), 7.69 - 7.75 (m, 3H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 7.08 - 7.13 (m, 1H), 4.30 - 4.40 (m, 1H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.53 Hz, 2H), 2.15 - 2.23 (m, 2H), 1.77 - 1.85 (m, 2H), 1.28 - 1.40 (m, 2H), 1.15 - 1.27 (m, 2H), 1.02 - 1.12 (m, 1H), 0.87 (s, 9H)

Ejemplo 223: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpirrolidina-3-carboxílico



Se calentó hasta reflujo una solución de 6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (140 mg, 0.46

mmol) y ácido 4-metilpirrolidina-3-carboxílico (60.1 mg, 0.465 mmol) en etanol (0.7 mL, 10 mmol) durante 2 h. La solución amarilla se enfrió hasta T.A. y se agregó cianoborohidruro de sodio (35.1 mg, 0.558 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 1h. Luego de enfriarla hasta T.A., se agregaron DCM, agua y ácido cítrico junto con algo de salmuera para limpiar las capas. La concentración de la capa orgánica turbia proporcionó un precipitado que se disolvió en metanol y se filtró antes de la purificación mediante HPLC preparativa. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.81 - 7.98 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.28 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 7.17 - 7.25 (m, *J* = 2.38, 8.91 Hz, 1H), 4.34 - 4.55 (m, 3H), 3.61 (br. s., 2H), 3.05 (br. s., 1H), 2.94 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 10.54 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 12.05 Hz, 2H), 1.29 - 1.43 (m, 2H), 1.19 - 1.28 (m, 2H), 1.02 - 1.18 (m, 5H), 0.88 (s, 9H) [M+1] 424.30.

Se usó el procedimiento usado para el ácido 1-((6-((1r,4r)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpirrolidina-3-carboxílico con la amina adecuada para realizar lo siguiente:

Ejemplo 224: N-(3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propil)metanosulfonamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7.79 - 8.01 (m, 3H), 7.48 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 2.26, 9.04 Hz, 1H), 4.34 - 4.55 (m, 2H), 3.92 - 4.02 (m, 1H), 3.55 - 3.76 (m, 1H), 2.93 - 3.12 (m, 2H), 2.77 - 2.90 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 10.54 Hz, 2H), 1.60 - 1.94 (m, 6H), 1.15 - 1.43 (m, 3H), 1.01 - 1.14 (m, 1H), 0.88 (s, 9H) [M+1] 447.30

Ejemplo 225: ácido 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-carboxílico

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.98 (m, 3H), 7.49 - 7.58 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 2.26, 9.04 Hz, 1H), 4.36 - 4.54 (m, 3H), 3.92 - 4.00 (m, 1H), 3.57 - 3.66 (m, 1H), 2.93 - 3.11 (m, 2H), 2.77 - 2.89 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 10.54 Hz, 2H), 1.72 - 1.95 (m, 5H), 1.66 (br. s., 2H), 1.29 - 1.44 (m, 3H), 1.14 - 1.28 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 11.55 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H) [M+1] 450.30

Ejemplo 226: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4,4-dimetilpirrolidina-3-carboxílico

[M+1] 438.30

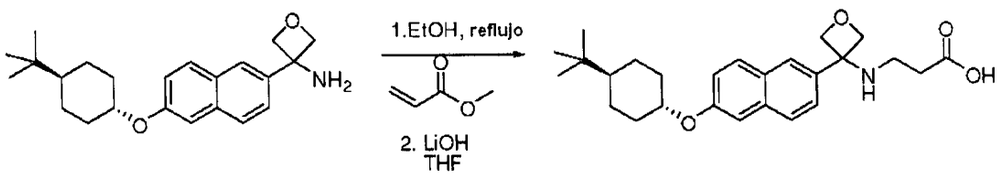
Ejemplo 227: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Cambio 7.93 (s, 1H), 7.85 (t, J = 9.54 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.38, 8.91 Hz, 1H), 4.34 - 4.50 (m, 2H), 2.21 (d, J = 9.79 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 12.30 Hz, 2H), 1.29 - 1.43 (m, 6H), 1.14 - 1.28 (m, 2H), 1.10 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H) [M+1] 424.3

Ejemplo 228: 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)etanosulfonamida

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) d 7.75 - 7.93 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.17 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 4.40 (br. s., 3H), 3.52 (d, *J* = 4.02 Hz, 4H), 2.27 (d, *J* = 10.79 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 11.55 Hz, 2H), 1.34 - 1.50 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 12.55 Hz, 2H), 1.07 - 1.18 (m, 1H), 0.85 - 0.96 (m, 9H) [M+1] 441.3

Ejemplo 229: ácido 3-(3-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxetan-3-ilamino)propanoico



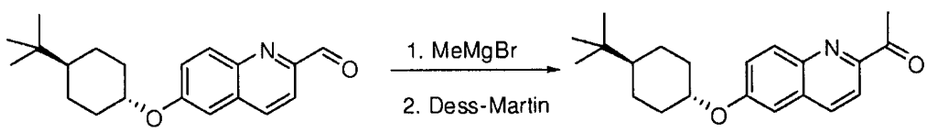
A una mezcla de 3-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxetan-3-ilamina (70 mg, 0.2 mmol) y metilacrilato (21 mg, 0.25 mmol) en etanol (1.0 mL, 17

mmol) se calentó hasta reflujo durante 2 d. El control por LCMS muestra 1:1 de material de partida/producto, nuevo pico 1.63min (m/z 440.30 [M+1], 20%). Luego de la concentración y HPLC dio el producto como un sólido (18mg, 20%). 1H NMR (400MHz ,MeOD) d = 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.13 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.43 - 4.31 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.08 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.27 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 1.91 (d, J = 13.0 Hz, 2 H), 1.42 (q, J = 12.9 Hz, 2 H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 1 H), 0.91 (s, 9 H).

Una solución de éster metílico del ácido 3-{3-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxetan-3-ilamino}-propiónico (18.0 mg, 0.0409 mmol) e hidróxido de litio (6.41 mg, 0.268 mmol) en tetrahidrofurano (0.6 mL, 8 mmol) y agua (0.2 mL, 9 mmol) se agitó a T.A. durante la noche. LCMS mostró un único pico deseado del producto M+Na a m/z 448.20, RT 1.56 min. El solvente se concentró y neutralizó con ácido cítrico y se concentró y purificó en HPLC para dar el producto (5.8mg, 33%). 1H NMR (400MHz ,MeOD) d = 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 5.13 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.43 - 4.32 (m, 1 H), 3.05 (t, J = 5.1 Hz,

2 H), 2.70 - 2.62 (m, 2 H), 2.27 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 1.96 - 1.85 (m, 2 H), 1.50 - 1.35 (m, 2 H), 1.34 - 1.18 (m, 2 H), 1.17 - 1.04 (m, 1 H), 0.91 (s, 9 H).

Ejemplo 230: 1-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)etanona

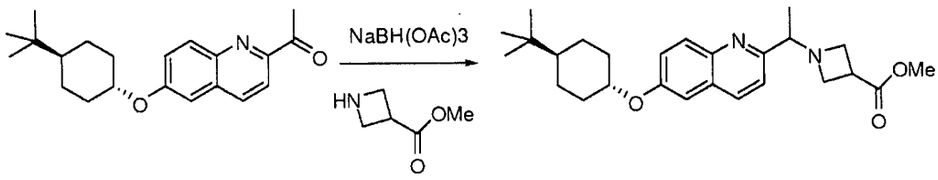


Se disolvió 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolina-2-carbaldehído (1.63 g, 5.23 mmol) en éter (17 mL, 160 mmol). A 0°C se agregó 3.0 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (2.62 mL, 7.85mmol). Y luego de 2 h a T.A., se agregó sal de Rochelle. La mezcla de reacción se agitó y se extrajo con EtOAc. LCMS muestra un único pico. LCMS Rf= 1.47min, m/z 328.20 ([M+1], 100%). CC con MeOH/DCM proporcionó el producto (1.73g, 100%). 1H NMR (400MHz CLOROFORMO-d) d = 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 5.08 - 4.89 (m, 2 H), 4.33 - 4.21 (m, 1 H), 2.28 (d, J = 14.5 Hz, 2 H), 1.92 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.53 - 1.36 (m, 1 H), 1.30 - 1.01 (m, 4 H), 0.91 (s, 9 H).

A 1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etanol (1.40 g, 4.28 mmol) en cloruro de metileno (24.5 mL,

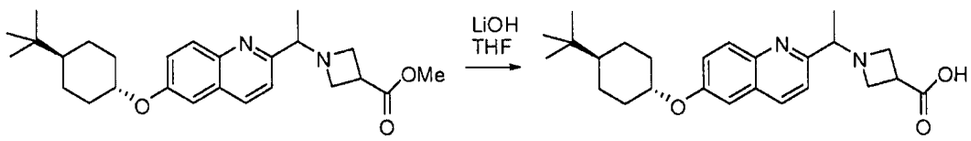
382 mmol) se agregó periodinano de Dess-Martin (3.2 g, 7.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de pasarlo a través de un tapón de gel de sílice, el solvente se concentró para dar el producto como un aceite (1.29g, 93%). LCMS 2.28 min a m/z 326.20 ([M+1],100%).

Ejemplo 231: 1-(1-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)etil)azetidina-3-carboxilato de metilo



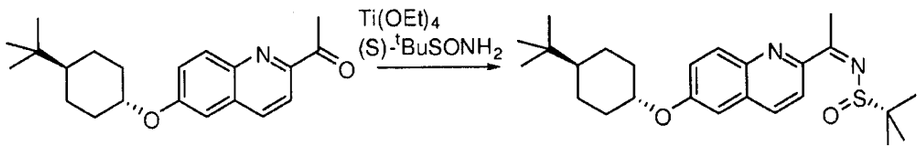
Se disolvió 1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etanona (68 mg, 0.00021 mol) y éster metílico del ácido Azetidina-3-carboxílico (23.9 mg, 0.000207 mol) en etanol (0.50 mL, 0.0086 mol) y se calentó hasta reflujo durante 2 horas. Luego de enfriarla hasta T.A., se agregó cianoborohidruro de sodio (32.4 mg, 0.000516 mol) y se calentó hasta reflujo durante 1 hora. Luego de enfriarla hasta T.A. y concentrarla, la mezcla se disolvió en DCM y se inactivó con NEt_3 y se concentró. El residuo se cromatografió con $MeOH/CH_2Cl_2$ para dar el producto (57.2mg, 65%). LCMS 1.66min, a m/z 425.30 ([M+1], 100%).

Ejemplo 232: ácido 1-(1-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)etil)azetidina-3-carboxílico



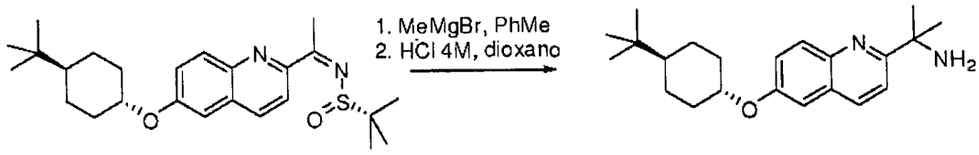
Se agitó una solución de éster metílico del ácido 1-{1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etil}-azetidina-3-carboxílico (57.2 mg, 0.135 mmol) e hidróxido de litio (20.9 mg, 0.874 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL, 20 mmol) y agua (0.5 mL, 30 mmol) a T.A. durante la noche. LCMS mostró un único pico del producto deseado RT 1.60 min M+1 a m/z 413.30, 100%. El solvente se concentró y neutralizó con ácido cítrico y se concentró y purificó en HPLC para dar el producto (26.2mg, 37%). 1H NMR (300MHz ,MeOD) d = 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 2.6, 9.1 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.54 - 4.43 (m, 2 H), 4.42 - 4.18 (m, 3 H), 3.78 - 3.59 (m, 1 H), 2.25 (d, J = 10.2 Hz, 2 H), 1.89 (d, J = 11.3 Hz, 2 H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.51 - 0.99 (m, 6 H), 0.89 (s, 9 H).

Ejemplo 233: (R,Z)-N-(1-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



A la solución de 1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etanona (0.2227 g, 0.0006843 mol) y (s)-(-)-2-Metil-2-propanosulfinamida (0.0829 g, 0.000684 mol) en cloruro de metileno (1.4 mL, 0.021 mol) se agregó Ti(OEt)4 (0.488 mL, 0.00171 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 d. Luego se enfrió la mezcla hasta 0°C, se agregó un volumen equivalente de salmuera, se filtró a través de celite y se extrajo con EtOAc. Luego de secarse sobre Na_2SO_4, el residuo se cromatografió 0-50% de EA/HE dio el producto (132 mg, 45%). LCMS 2.39 min m/z 429.30 ([M+1], 100%).

Ejemplo 234: 2-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)propan-2-amina

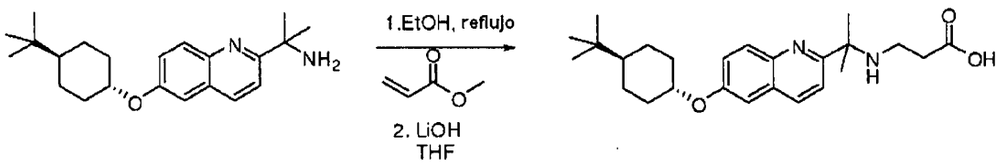


A una solución de ácido (S)-2-Metil-propano-2-sulfínico[1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-et-(E)-ilideno]-amida (132.2 mg, 0.3084 mmol) en tolueno (1.0 mL, 9.4 mmol) a -25°C en N2, se agregó gota a gota MeMgBr (solución 3M en éter, 0.41 mL/g 3, 4 equiv). La mezcla de reacción se agitó a ~ -20°C durante 15 minutos.

TLC indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH4Cl saturado a 0°C. La mezcla inactivada se diluyó con EtOAc. Se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Se retiró el agente de secado y la solución seca se concentró al vacío hasta un residuo que se cromatografió para dar el producto (76.3mg, 56%). LCMS 1.82min m/z 445.30 ([M+1], 100%).

Ácido 2-Metil-propano-2-sulfínico {1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-1-metil-etil}-amida (76.3 mg, 0.172 mmol) en metanol (1.9 mL, 48 mmol) se agregó 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0.97 mL, 3.9 mmol) y se agitó durante la noche. Luego de la eliminación del solvente, se disolvió el residuo en DMSO, luego HPLC dio el producto como un gel (53 mg, 91%). LCMS Rf= 1.58min m/z 341.20 ([M+1], 100%). 1H NMR (400MHz ,CLOROFORMO-d) Cambio = 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 2.6, 9.2 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.38 - 4.24 (m, 1 H), 2.28 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 1.93 (d, J = 12.9 Hz, 2 H), 1.88 (s, 6 H), 1.58 - 1.40 (m, 2 H), 1.31 - 1.01 (m, 3 H), 0.91 (s, 9 H).

Ejemplo 235: ácido 3-(2-(6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)propan-2-ilamino)propanoico

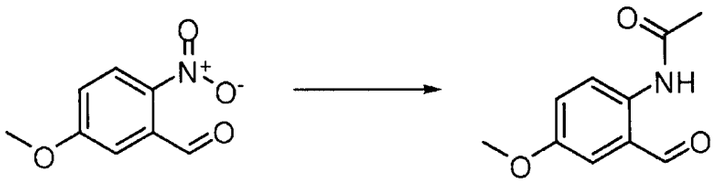


A una mezcla de 1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-1-metil-etilamina (53.0 mg, 0.156 mmol) y metilacrilato (0.014 mL, 0.16 mmol; Proveedor = Aldrich) en etanol (0.32 mL, 5.5 mmol) se calentó hasta reflujo durante la noche. El control por LCMS muestra un nuevo pico 1.60min (m/z 427.30 [M+1], 20%). Luego de la concentración y cc con MeOH/DCM dio el producto como un aceite (35mg, 53%).

Una solución de éster metílico del ácido 3-{1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-1-metil-etilamino}-propiónico (36.0 mg, 0.0844 mmol) e hidróxido de litio (20.2 mg, 0.844 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL, 20 mmol) y agua (0.3 mL, 20 mmol) se agitó a T.A. durante la noche. LCMS mostró un único pico del producto deseado RT 1.57 min M+1 a m/z 413.30, 100%. El solvente se concentró y neutralizó con ácido cítrico y se concentró y purificó en HPLC para dar el producto (20mg, 57%). 1H NMR (400MHz ,CLOROFORMO-d) d = 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 2.7, 9.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.43 - 4.28 (m, 1 H), 3.23 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.26 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 1.90 (d, J = 13.6 Hz, 2 H),

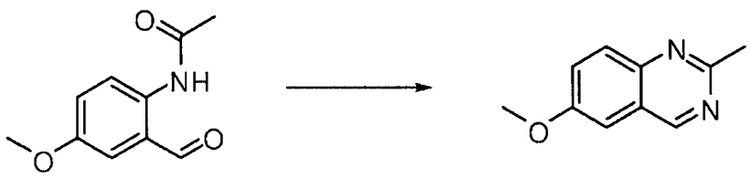
1.79 (s, 6 H), 1.49 - 1.32 (m, 2 H), 1.32 - 1.17 (m, 2 H), 1.17 - 1.00 (m, 1 H), 0.90 (s, 9 H).

Ejemplo 236: N-(2-Formil-4-metoxifenil)acetamida:



Se colocaron 5-Metoxi-2-nitro-benzaldehído (5.00 g, 0.0276 mol), dióxido de platino (400 mg, 0.002 mol) y trihidrato de acetato de sodio (300 mg, 0.002 mol) en un matraz de presión, seguido de acetato de etilo (200 mL, 2 mol). Luego se purgó la mezcla de reacción en N_2 al menos 3 veces y se introdujo H_2 (purgado 3 veces) y se mantuvo a 52 psi durante 3 horas. Luego se filtró la mezcla de reacción y se enfrió a -20°C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (7.21 mL, 0.0414 mol) a la solución seguido de cloruro de acetilo (2.36 mL, 0.0331 mol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas y se inactivó con $KHCO_3$ (sat). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La eliminación del solvente dio un producto bruto, que se purificó luego a través de cromatografía (SiO_2, 80g, 0-100% de acetato de etilo/hexanos; 4.28g, 80%). ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 7.10 - 7.26 (m, 2 H) 8.69 (d, *J*=9.06 Hz, 1 H) 9.90 (s, 1 H) 10.75 - 11.04 (m, 1 H). MS (ESI, M+1): 194.10.

Ejemplo 237: 6-Metoxi-2-metilquinazolina:



Se disolvió N-(2-Formil-4-metoxifenil)acetamida (2, 2.50 g, 12.9 mmol) en etanol (300 mL, 5000 mmol) y se enfrió hasta -78°C en un reactor de alta presión. Se agregó una solución de NH3 saturado en etanol. Luego se calentó la mezcla de reacción a 135°C durante 2 horas. Se enfrió hasta 23°C y el solvente se retiró para dar el producto bruto que luego se purificó a través de cromatografía (SiO_2, 120g, 0-20% de MeOH/DCM; 1.87g, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.91 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 7.15 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H). MS (ESI, M+1): 175.10.

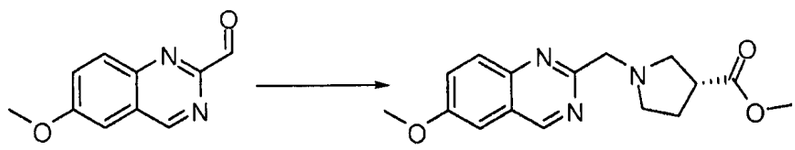
Ejemplo 238: 6-Metoxi-2-quinazolinilmetilaldehído:



Se disolvió 6-Metoxi-2-metil-quinazolina (3, 2.50 g, 14.4 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL, 3000 mmol), seguido de dióxido de selenio (11.15 g, 100.4 mmol). Luego se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró. Se retiró el solvente y la mezcla bruta

se purificó a través de cromatografía (SiO_2, 80g, 0-100% de acetato de etilo/hexanos; 1.85g, 69%). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) □ ppm 4.02 (s, 3 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.69 (dd, *J*=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 9.49 (s, 1 H) 10.23 (s, 1 H). MS (ESI, M+1): 189.10.

Ejemplo 239: éster metílico del ácido (R)-1-(6-Metoxiquinazolin-2-ilmetil)pirrolidina-3-carboxílico:



Se disolvió 6-Metoxi-2-quinazolinilmetilaldehído (4, 2.40 g, 12.7 mmol) en metanol (50 mL, 1000 mmol), seguido de éster metílico del ácido (R)-Pirrolidina-3-carboxílico (3.29 g, 25.5 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se agregó cianoborohidruro de sodio (1.60 g, 25.5 mmol) a -30°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 23°C y se agitó durante 1 día. Se retiró el solvente y el residuo se trató con DCM/agua. La capa orgánica se lavó con agua (300 X2 mL) y luego salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El producto se purificó a través de cromatografía (SiO_2, 220g, 0-10% de MeOH/DCM) para dar un producto puro. 1H NMR (CLOROFORMO-d) δ ppm: 9.23 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 4.02 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.96 (d, J =

4.5 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.59 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.11 (d, 2H). MS (ESI, M+1): 302.10.

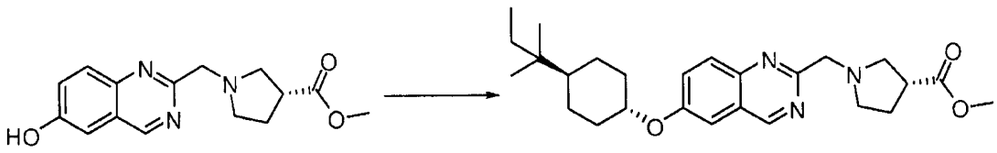
Ejemplo 240: éster metílico del ácido (R)-1-(6-Hidroxi-quinazolin-2-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico



Se disolvió éster metílico del ácido (R)-1-(6-Metoxi-quinazolin-2-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico (600.00 mg, 1.9911 mmol) en cloruro de metileno (20 mL, 300 mmol) y se enfrió hasta -78°C. Luego se agregó gota a gota una solución de 1.0 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno (11.947 mL, 11.947 mmol). Luego se calentó gradualmente la mezcla de reacción hasta 23°C y luego se calentó a 50°C durante 3 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C y se agregó MeOH frío (30 mL). Luego se dejó reposar la mezcla durante 15 horas a 23°C. El solvente se retiró al vacío y el residuo se trató con K_2CO_3 (sat) hasta pH~9 y luego se ajustó hasta pH~7.5. Se extrajo con DCM (100 X 2 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na2SO4. El producto bruto se purificó a través de cromatografía (SiO_2, 40g, 0-10% de MeOH/DCM) para dar un producto puro (540mg, 94%). 1H NMR (MeOD) δ ppm: 9.26 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.04 - 3.18 (m, 2H),

2.86 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.66 - 2.77 (m, 1H), 2.10 (s, 2H). MS (ESI, M+1): 288.10.

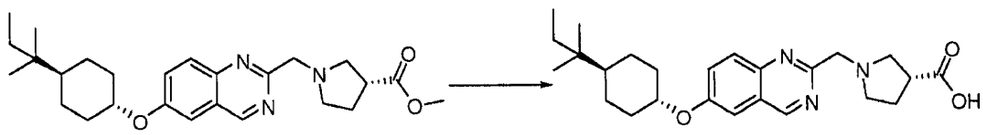
Ejemplo 241: éster metílico del ácido (R)-1-{6-[4-(1,1-Dimetilpropil)ciclohexiloxi]quinazolin-2-ilmetil}-pirrolidina-3-carboxílico:



Se colocaron éster metílico del ácido (R)-1-(6-Hidroxiquinazolin-2-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico (150.00 mg, 5.2208E-4 mol), cis-4-(1,1-dimetil)propilciclohexanol (133.36 mg, 7.8312E-4 mol) y trifenilfosfina (273.87 mg, 0.0010442 mol) en un frasco de 40 mL, seguido de tolueno (5 mL, 0.04 mol). Luego se agregó gota a gota una solución de [sic] en THF (5mL) a la mezcla de reacción a 23°C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 12 horas. Luego se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite y se concentró. La mezcla bruta se purificó a través de cromatografía (SiO_2, 20g, 0-35% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado (388mg, 80%). 1H NMR (CLOROFORMO-d) δ ppm: 9.25 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.28 (ddd, J = 10.9, 6.6, 4.4 Hz, 1H), 3.99 - 4.16 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.22 - 3.34 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 2.98 - 3.10 (m, 1H), 2.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.66 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.26

(d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.06 - 2.21 (m, 2H), 1.76 - 1.92 (m, 2H), 1.36 - 1.55 (m, 2H), 1.29 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 - 1.24 (m, 3H), 0.72 - 0.90 (m, 9H). MS (ESI, M+1): 440.30.

Ejemplo 242: ácido 1-{6-[4-(1,1-Dimetilpropil)ciclohexiloxi]quinazolin-2-ilmetil}pirrolidina-3-carboxílico



Se disolvió éster metílico del ácido 1-{6-[4-(1,1-Dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-quinazolin-2-ilmetil}-pirrolidina-3-carboxílico (229.50 mg, 5.2208E-4 mol) en metanol (5 mL, 0.1 mol) y tetrahidrofurano (5 mL, 0.06 mol), seguido de 2 M de hidróxido de litio en agua (2 mL, 0.004 mol) a 23°C durante 10 minutos. Se retiró el exceso de solventes al vacío y el residuo sólido se trató con HCl (2N, 3mL) y se extrajo con DCM (20 X 3 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4. La eliminación del solvente dio un producto puro (200mg, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.69 - 0.94 (m, 12 H) 1.13 - 1.37 (m, 10 H) 1.39 - 1.59 (m, 2 H) 1.76 - 1.96 (m, 3 H) 2.18 - 2.37 (m, 2 H) 4.84 (br. s., 1 H) 7.16 - 7.38 (m, 2 H) 7.55 - 7.71 (m, 1 H) 7.99 (br. s., 1 H) MS (ESI, M+1): 426.30.

El procedimiento de dos etapas usado para realizar el ácido 1-{6-[4-(1,1-Dimetilpropil)ciclohexiloxi]quinazolin-2-ilmetil}pirrolidina-3-carboxílico se utilizó con el alcohol adecuado para realizar lo siguiente:

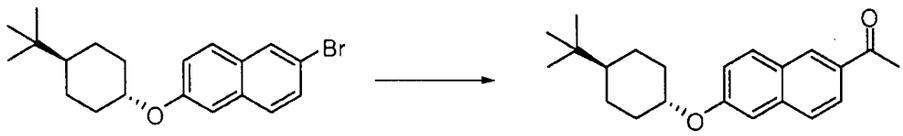
Ejemplo 243: ácido 1-[6-(4-terc-Butilciclohexiloxi)quinazolin-2-ilmetil]pirrolidina-3-carboxílico

(88% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0.88 - 1.02 (m, 10 H) 1.09 - 1.17 (m, 2 H) 1.17 - 1.35 (m, 8 H) 1.39 - 1.61 (m, 2 H) 1.82 - 2.01 (m, 3 H) 2.18 - 2.37 (m, 2 H) 4.32 (br. s., 0 H) 7.17 - 7.37 (m, 2 H) 7.60 (br. s., 1 H) 7.99 (br. s., 1 H).
MS (ESI, M+1): 412.20.

Ejemplo 244: ácido 1-[6-(4-Ciclopentilciclohexiloxi)quinazolin-2-ilmetil]pirrolidina-3-carboxílico

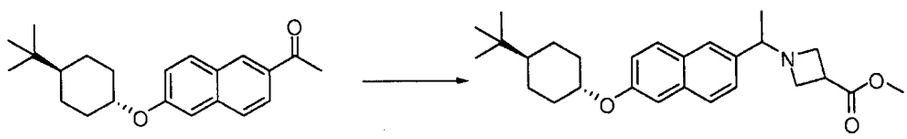
(95% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.00 - 1.19 (m, 10 H) 1.37 - 1.57 (m, 8 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.70 - 1.87 (m, 2 H) 1.87 - 2.02 (m, 3 H) 2.21 (br. s., 2 H) 4.34 (br. s., 1 H) 7.10 - 7.34 (m, 1 H) 7.55 - 7.68 (m, 1 H) 7.85 - 8.07 (m, 2 H) 9.24 - 9.44 (m, 1 H). MS (ESI, M+1): 424.30.

Ejemplo 245: 1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanona



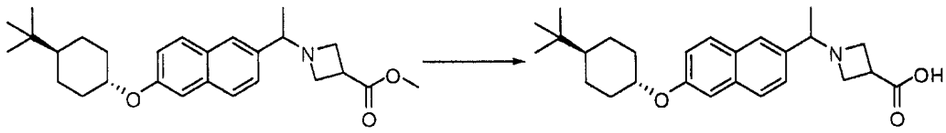
A una solución de 2-Bromo-6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi-naftaleno (5 g, 0.01 mol) en 15 mL de THF seco agitándose a -78°C, se agregó gota a gota 2.0 M de n-butil-litio en hexano (8.3 mL, 0.017 mol). Luego se agitó la reacción a -78°C durante 15 minutos, lo que dio como resultado color amarillo. Luego se agregó gota a gota N-Metoxi-N-metil-acetamida (1.6 mL, 0.015 mol) en 5 mL de THF mientras que la reacción se agitó a -78°C (la reacción se hizo incolora tras la adición de B). Luego se inactivó la reacción con agua y se extrajo tres veces con éter etílico. Los compuestos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó a través de cromatografía en columna usando un gradiente de 0-10% de EtOAC/Hexanos (se ejecutaron hexanos puros durante 5 min para eluir desbromo SM) en 125 g de SiO_2 para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 246: 1-N-Azetidina-3-etoxicarbonil-1-etil[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)naftaleno



Se combinó éster etílico del ácido Azetidina-3-carboxílico (407.10 mg, 0.0031520 mol) (sal de HCl) con carbonato de potasio (653.01 mg, 0.0047249 mol) en metanol (10 mL, 0.2 mol) y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración. Luego se agregó ácido acético (8.9 uL, 0.00016 mol) seguido de 1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanona (511.01 mg, 0.0015750 mol) y cianoborohidruro de sodio (245.55 mg, 0.0039074 mol) y la reacción se agitó durante la noche a T.A. La solubilidad de SM fue muy pobre. Se agregó cloruro de metileno (2.5 mL, 0.039 mol). La mezcla se volvió homogénea luego de unos pocos minutos. Luego se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C durante 5 horas. Luego se dejó agitar la reacción durante la noche a 50°C. Luego se inactivó la reacción con agua y se extrajo tres veces con éter etílico. Los compuestos orgánicos se combinaron y secaron sobre $MgSO_4$. Se retiraron los sólidos por filtración y se agregaron 5 g de SiO_2. Luego se retiró todo el solvente y se cargó sílice en una columna de 24 g y la reacción se purificó usando un gradiente de 0-60% de EtOAc/Hexanos y luego se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. El material se llevará a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 247: ácido 1-Etil[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)naftal-2-il-N-azetidina-3-carboxílico



Se disolvió 1-N-Azetidina-3-etoxicarbonil-1-etil[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)naftaleno (140.1 mg, 0.3307 mmol) en etanol (2 mL, 40 mmol), luego se trató con 1 M de hidróxido de sodio en agua (2 mL, 2 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. LCMS muestra alrededor de 10% de conversión a un nuevo lugar más polar RT=1.75 min M+1=410. La reacción se dejó agitar durante la noche. LCMS indica que no hay SM remanente. El pH se ajustó hasta 3-4 con HCl 3 N y luego se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Los compuestos orgánicos se combinaron y luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron hasta sequedad a presión reducida. Luego se agregó éter etílico y se formó un precipitado blanco. El precipitado se retiró por filtración para dar un sólido blanco que fue 99% puro mediante NMR y HPLC. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.89 (s, 9 H) 1.02 - 1.29 (m, 3 H) 1.43 (q, *J*=11.38 Hz, 2 H) 1.53 - 1.72 (m, 3 H) 1.88 (d, *J*=11.55 Hz, 2 H) 2.26 (d, *J*=10.54 Hz, 2 H) 3.18 - 3.38 (m, 1 H) 3.72 - 3.98 (m, 2 H) 3.98 - 4.17 (m, 2 H) 4.18 - 4.33 (m, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 7.05 - 7.18 (m, 2 H) 7.54 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.72 (t, *J*=8.28 Hz, 2 H) 7.83 (br. s., 1 H). MS (ESI, M+1): 410.30.

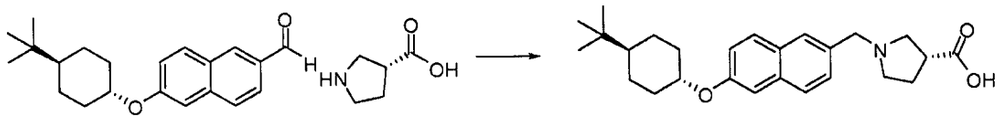
Se usó el mismo procedimiento de 2 etapas utilizado para el ácido 1-Etil[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)naftal-2-il-N-

azetidina-3-carboxílico para realizar el siguiente compuesto con la amina adecuada.

Ejemplo 248: ácido 3-{1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino}-propiónico

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81 (br. s., 1 H) 0.87 (s, 9 H) 0.99 - 1.14 (m, 1 H) 1.14 - 1.42 (m, 4 H) 1.64 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.81 (d, J=12.05 Hz, 2 H) 2.20 (d, J=10.29 Hz, 2 H) 2.57 - 2.72 (m, 2 H) 2.72 - 2.88 (m, 1 H) 2.97 (br. s., 1 H) 3.32 (br. s., 1 H) 4.30 - 4.54 (m, 2 H) 7.18 (dd, J=8.91, 2.13 Hz, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 1 H) 7.66 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H)

Ejemplo 249: ácido (R)-1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:



Ácido (R)-Pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con COMPONENTE NEUTRO INORGÁNICO GENÉRICO (98 mg, 0.65 mmol) se combinó con carbonato de potasio (114.44 mg, 0.82203 mmol) en metanol (5 mL, 100 mmol) y se agitó durante 15 min. Luego se retiraron los sólidos por filtración y se agregó 6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (76.7 mg, 0.247 mmol) a la solución seguido de ácido acético (91 uL, 1.6 mmol). La solubilidad era pobre,

entonces se agregó cloruro de metileno (0.6 mL, 10 mmol). La mezcla se calentó hasta 55°C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta T.A. Luego se agregó cianoborohidruro de sodio (0.077630 g, 1.2353 mmol) en dos porciones pequeñas y la reacción se agitó a T.A. durante 4 horas. Luego se trató la reacción con 2 equivalentes adicionales de cianoborohidruro de sodio y se calentó hasta 55°C durante la noche. Se retiraron aproximadamente 3 mL de MeOH en el evaporador rotatorio y la mezcla de reacción se trató con 2 mL de DMSO para disolver los sólidos precipitados. Luego se purificó la reacción directamente a través de HPLC preparativa en una columna 19X150 C18 usando un gradiente de 10-100% de CH3CN/agua (0.1% de TFA) para dar el compuesto del título. 1H NMR (400MHz ,MeOD) Cambio = 8.01 - 7.73 (m, 3 H), 7.59 - 7.43 (m, 1 H), 7.37 - 7.26 (m, 1 H), 7.26 - 7.12 (m, 1 H), 4.61 - 4.49 (m, 2 H), 4.48 - 4.31 (m, 1 H), 3.91 - 3.33 (m, 6 H), 2.60 - 2.09 (m, 5 H), 2.06 - 1.81 (m, 3 H), 1.58 - 1.04 (m, 7 H), 1.01 - 0.80 (m, 9 H). MS (ESI, M+1): 410.30.

El procedimiento para el ácido (R)-1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico se utilizó para preparar los siguientes compuestos utilizando la amina adecuada.

Ejemplo 250: ácido (R)-1-[6-(Biciclohexil-4-iloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:

1H NMR (400MHz ,MeOD) Cambio = 7.98 - 7.71 (m, 3 H), 7.59 - 7.45 (m, 1 H), 7.39 - 7.09 (m, 2 H), 4.69 - 4.48 (m, 1 H), 4.48 - 4.32 (m, 1 H), 2.51 - 2.08 (m, 4 H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 7 H), 1.71 - 1.38 (m, 7 H), 1.12 (ninguno, 6 H). MS (ESI, M+1): 436.30.

Ejemplo 251: ácido (R)-1-[6-(4-Ciclopentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1.05 - 1.34 (m, 7 H) 1.40 - 1.70 (m, 8 H) 1.72 - 1.88 (m, 2 H) 1.89 - 2.07 (m, 2 H) 2.23 (d, J=11.04 Hz, 2 H) 3.41 - 3.53 (m, 2 H) 3.53 - 3.68 (m, 2 H) 4.35 - 4.48 (m, 1 H) 4.53 (br. s., 2 H) 7.20 (dd, J=8.91, 2.38 Hz, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H) 7.52 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H). MS (ESI, M+1): 422,20.

Ejemplo 252: ácido (S)-1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:

1H NMR (400MHz ,MeOD) Cambio = 7.96 - 7.92 (m, 2 H), 7.90 - 7.79 (m, 3 H), 7.56 - 7.49 (m, 1 H), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 7.24 - 7.15 (m, 1 H), 4.60 - 4.47 (m, 2 H), 4.44 - 4.33 (m, 1 H), 3.74 - 3.34 (m, 4 H), 2.62 - 2.35 (m, 1 H), 2.33 - 2.20 (m, 2 H), 1.99 - 1.85 (m, 2 H), 1.53 - 1.03 (m, 5 H), 0.93 (s, 9 H). MS (ESI, M+1): 410.30.

Ejemplo 252: ácido (R)-1-[6-(trans-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d^4) δ ppm 1.39 - 1.69 (m, 4 H) 1.99 - 2.14 (m, 3 H) 2.19 - 2.49 (m, 5 H) 3.34 - 3.45 (m, 2 H) 3.45 - 3.70 (m, 2 H) 4.40 - 4.62 (m, 3 H) 7.21 (dd, J=8.91, 2.38 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 1 H) 7.89 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H). MS (ESI, M+1): 422.20.

Ejemplo 253: ácido (R)-1-[6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1.60 - 1.90 (m, 6 H) 2.17 - 2.47 (m, 6 H) 3.43 - 3.70 (m, 4 H) 4.54 (br. s., 2 H) 4.83 (br. s., 1 H) 7.27 (dd, J=9.04, 2.26 Hz, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.54 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.81 - 7.92 (m, 2 H) 7.96 (s, 1 H). MS (ESI, M+1): 422.20.

Ejemplo 254: ácido 3-{[6-(4-Ciclopentilciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-propiónico:

1H NMR (400MHz ,DMSO-d6) Cambio = 7.87 - 7.61 (m, 3 H), 7.56 - 7.39 (m, 1 H), 7.32 - 7.20 (m, 1 H), 7.15 - 6.96 (m, 1 H), 4.39 - 4.25 (m, 1 H), 4.20 - 4.04 (m, 2 H), 3.20 (s, 2 H), 3.09 - 2.83 (m, 3 H), 2.71 - 2.49 (m, 3 H), 2.14 - 1.90 (m, 3 H), 1.88 - 1.55 (m, 6 H), 1.16 (ninguno, 10 H).

Ejemplo 256: ácido (R)-1-[6-(4-terc-Pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:

1H NMR (400MHz ,MeOD) Cambio = 7.91 - 7.66 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.35 - 4.21 (m, 1 H), 3.72 - 3.25 (m, 4 H), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 3 H), 1.75 (br. s., 1 H), 1.38 - 1.06 (m, 5 H), 0.88 - 0.62 (m, 6 H). MS (ESI, M+1): 424.30.

Ejemplo 257: ácido (R)-1-[6-(4-Etil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:

1H NMR (400MHz ,MeOD) Cambio = 8.04 - 7.74 (m, 2 H), 7.59 - 7.43 (m, 1 H), 7.37 - 7.20 (m, 1 H), 4.80 - 4.72 (m, 1 H), 4.63 - 4.41 (m, 1 H), 3.80 - 3.37 (m, 4 H), 2.19 - 1.97 (m, 1 H), 1.79 - 1.22 (m, 6 H), 0.94 (s, 3 H). MS (ESI, M+1): 382.20.

Ejemplo 258: ácido (R)-1-[6-(4-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:

1H NMR (400MHz ,MeOD) Cambio = 7.92 - 7.64 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 2 H), 4.68 - 4.57 (m, 0 H), 4.43 (s, 0 H), 4.37 - 4.22 (m, 0 H), 3.74 - 3.25 (m, 0 H), 2.11 (br. s., 0 H), 1.77 (br. s., 0 H), 1.68 - 1.43 (m, 0 H), 1.43 - 0.95 (m, 0 H), 0.82 (t, J = 6.3 Hz, 3 H). MS (ESI, M+1): 410.30.

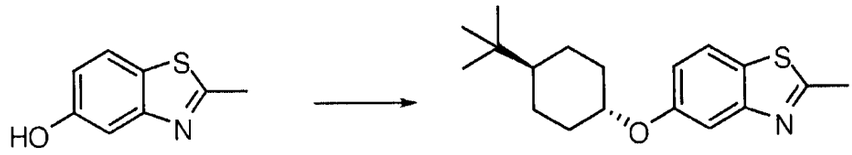
Ejemplo 259: ácido (R)-1-[6-(4-Metoximetil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico:

1H NMR (400MHz ,MeOD) Cambio = 7.70 - 7.47 (m, 3 H), 7.43 - 7.29 (m, 1 H), 7.23 - 7.06 (m, 1 H), 7.04 - 6.89 (m, 1 H), 4.45 - 4.10 (m, 1 H), 3.79 - 3.53 (m, 2 H), 3.20 - 3.11 (m, 5 H), 3.01 - 2.64 (m, 3 H), 2.55 - 2.32 (m, 2 H), 1.79 (s, 7 H), 1.30 (ninguno, 5H). MS (ESI, M+1): 398.10.

Ejemplo 260: ácido {1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-acético.

1H NMR (400MHz ,MeOD) Cambio = 8.00 - 7.77 (m, 5 H), 7.58 - 7.47 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 2 H), 7.26 - 7.11 (m, 2 H), 4.50 (s, 3 H), 4.45 - 4.32 (m, 2 H), 3.79 - 3.38 (m, 5 H), 3.19 - 2.65 (m, 3 H), 2.65 - 2.10 (m, 9 H), 2.04 - 1.62 (m, 5 H), 1.52 - 1.04 (m, 9 H), 0.93 (s, 9 H). MS (ESI, M+1): 424.30.

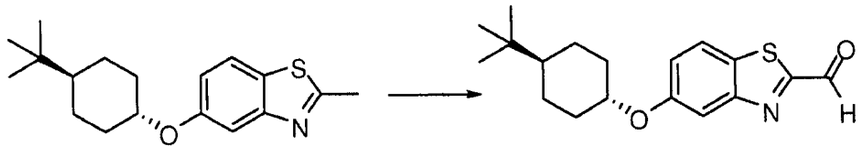
Ejemplo 261: 5-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2-metil-benzotiazol.



Se combinaron 2-Metil-benzotiazol-5-ol (2.5 g, 0.015 mol), cis-4-terc-butilciclohexanol (2.84 g, 0.0182 mol) y trifenilfosfina (4.76 g, 0.0182 mol) en tolueno seco (100 mL, 1 mol) y se agitaron en nitrógeno. Se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (3.6 mL, 0.018 mol).

Luego se agitó la reacción a T.A. durante la noche. Luego se concentró la reacción hasta sequedad y el residuo se disolvió en DCM y se agregaron 5 g de SiO_2. Se retiró el solvente a presión reducida y se cargó el polvo resultante en una columna de 40g y se purificó a través de cromatografía en columna usando un gradiente de 0-60% de EtOAC/Hexanos.

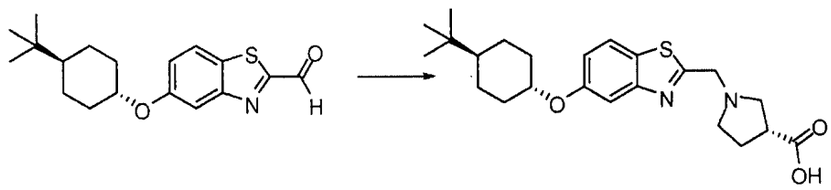
Ejemplo 262: 5-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-benzotiazol-2-aldehído.



Se combinó dióxido de selenio (180 mg, 1.6 mmol) con 1,4-dioxano (5 mL, 60 mmol) y agua (0.5 mL, 30 mmol) a temperatura ambiente abierta a la atmósfera. Luego se trató la mezcla con 5-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-2-metil-benzotiazol (250 mg, 0.82 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 65°C durante 2 horas. El calor se aumentó hasta 90°C y se agregaron 4 equivalentes adicionales de SeO_2. La reacción se agitó durante 5 horas adicionales. LCMS muestra conversión casi completa. La reacción se volvió oscura y los sólidos se formaron en la mezcla de reacción. La reacción se enfrió hasta T.A. y se dejó reposar durante la noche. Los sólidos se retiraron por filtración. Se concentraron hasta sequedad, luego se purificaron directamente a través de cromatografía en

columna usando un gradiente de 0-40% de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título como un sólido oscuro.

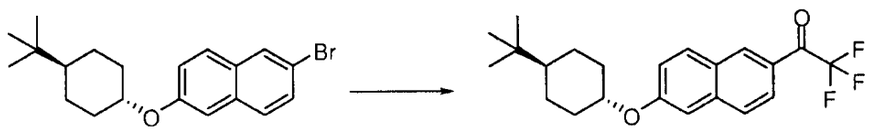
Ejemplo 263: ácido (R)-1-[5-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-benzotiazol-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico



Se combinó ácido (R)-Pirrolidina-3-carboxílico (100 mg, 0.9 mmol) (sal de HCl) con N,N-diisopropiletilamina (300 uL, 2 mmol) en metanol (4.0 mL, 98 mmol) y se agitó durante 15 min. Luego se agregó 5-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-benzotiazol-2-carbaldehído (1.0E2 mg, 0.33 mmol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 30 minutos. Luego de 30 minutos se enfrió la reacción hasta 0°C y se agregó cianoborohidruro de sodio (100 mg, 2 mmol) en dos porciones. Luego se dejó calentar lentamente la reacción hasta temperatura ambiente mientras se agitó durante la noche. Luego se purificó la reacción directamente en el Gilson (10-90% de CH_3CN/H_2O (0.1% de TFA), 19x150 cm C18, RT=8.6 min). Luego se secó el producto a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. 1H NMR (400MHz ,MeOD) Cambio = 8.00 - 7.78 (m, 1 H), 7.69 - 7.51 (m, 1 H), 7.27 - 7.05 (m, 1 H), 5.09 - 4.93 (m, 3 H), 4.39 - 4.21 (m, 1 H), 4.01 - 3.39 (m, 4 H), 2.65 - 2.18 (m, 3

H), 2.01 - 1.80 (m, 2 H), 1.53 - 1.04 (m, 6 H), 0.92 (s, 9 H). MS (ESI, M+1): 417.30.

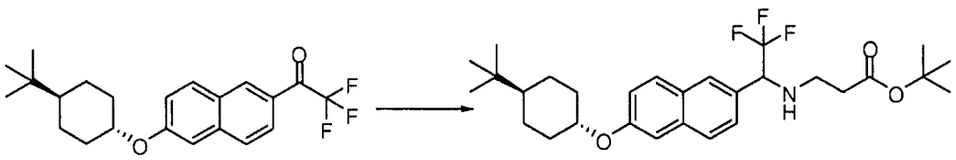
Ejemplo 264: 1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etanona.



A una solución de 2-Bromo-6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi-naftaleno (2 g, 0.006 mol) en 15 mL de THF seco agitándose a -78°C, se agregó gota a gota [sic]. Luego se agitó la reacción a -78°C durante 15 minutos, lo que dio como resultado color amarillo. Luego se agregó gota a gota 2,2,2-Trifluoro-N-metoxi-N-metil-acetamida (1.0 mL, 0.0083 mol) en 10 mL de THF mientras la reacción se agitaba a -78°C. Una vez que se agregó todo el material de partida, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitó durante 2 horas. Luego se inactivó la reacción con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los compuestos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron hasta sequedad a presión reducida. NMR bruto muestra alrededor de 80% de pureza (parece material de partida des-bromo). El material se purificó a través de cromatografía en columna usando un gradiente de hexanos para un volumen en columna seguido de 0-10% de EtOAc/Hexanos en 25 g de SiO_2 para dar el compuesto del

título como un sólido amarillo. El material se llevará a la siguiente etapa sin purificación adicional.

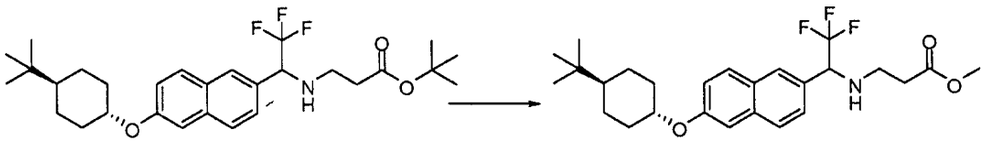
Ejemplo 265: éster terc-butílico del ácido 3-{1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico



Se combinó éster terc-butílico del ácido 3-Amino-propiónico (106 mg, 0.727 mmol) con N,N-diisopropiletilamina (575 uL, 3.30 mmol) y 1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (250 mg, 0.66 mmol) en cloruro de metileno (4 mL, 60 mmol). Se agregó 1 M de cloruro de titanio (IV) en cloruro de metileno (727 uL, 0.727 mmol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 5 horas. TLC (20% de EtOAC/Hex) muestra solamente trazas de SM con nuevo lugar de Rf inferior. La reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó cuidadosamente cianoborohidruro de sodio (208 mg, 3.30 mmol) en metanol (5 mL) en dos porciones (mucha ebullición, por lo tanto quitar tapa). Luego se diluyó la reacción con 10 mL de DCM y los sólidos se retiraron por filtración. El pH se ajustó hasta 10 con NaOH 1 M y la reacción se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los compuestos orgánicos se combinaron y secaron sobre $MgSO_4$. Los sólidos se retiraron por

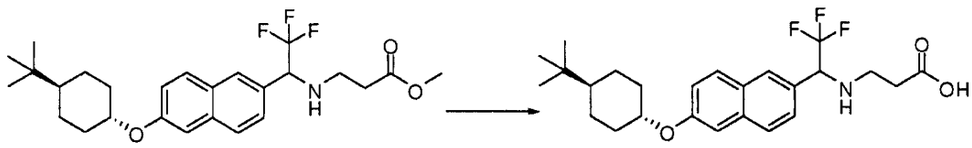
filtración y la reacción bruta se absorbió en sílice (1 g) y se purificó a través de cromatografía en columna en 12 g de SiO2 usando un gradiente de 0-15% de acetato de etilo/hexano para dar el material que era impuro por NMR y LCMS (compuesto eluido en alrededor de 1% de EtOAc). El material se volvió a purificar en 24 g de columna de oro ISCO usando un gradiente extenso de 0-10% de EtOAc/Hex durante 30 minutos (el compuesto deseado era el segundo pico principal) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 266: éster metílico del ácido 3-{1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico



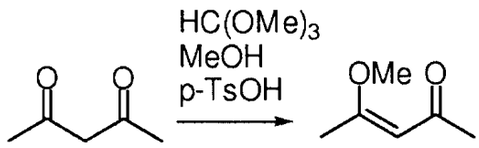
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-{1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico (0.174 g, 0.343 mmol) en 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (3 mL, 10 mmol) y se agitó a T.A. durante 2.5 hrs. Se retiró TODO el solvente luego de la purificación de la etapa anterior. Luego se concentró la reacción hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título que se llevó directamente a la siguiente etapa.

Ejemplo 267: ácido 3-{1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico (BIO-021973).



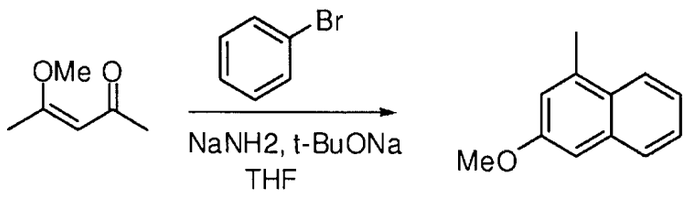
Se disolvió éster metílico del ácido 3-{1-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico (164 mg, 0.352 mmol) en etanol (2 mL, 40 mmol), luego se trató con 1 M de hidróxido de sodio en agua (2 mL, 2 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. El pH se ajustó hasta 3-4 con HCl 6 N y luego se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Los compuestos orgánicos se combinaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron hasta sequedad a presión reducida. Luego se agregó éter etílico y se formó un precipitado blanco. El precipitado se retiró por filtración para dar un sólido blanco que fue 99% puro mediante NMR y HPLC - permanecen trazas de etanol. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 0.83 (s, 9 H) 0.93 - 1.10 (m, 1 H) 1.11 - 1.27 (m, 2 H) 1.27 - 1.42 (m, 2 H) 1.73 - 1.89 (m, 2 H) 2.19 (d, J=10.29 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=6.53 Hz, 2 H) 3.03 - 3.18 (m, 2 H) 4.22 - 4.37 (m, 1 H) 5.33 - 5.51 (m, 1 H) 7.13 (dd, J=8.91, 2.38 Hz, 1 H) 7.21 - 7.29 (m, 1 H) 7.46 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

Ejemplo 268: 4-metoxipent-3-en-2-ona



Se calentó una solución de 2,4-pentanodiona (100 g, 1 mol), ortoformato de trimetilo (106 g, 1 mol), p-TsOH·H_2O (2.16 g, 11.4 mmol) en MeOH (248 mL) a 55°C durante 5 hrs. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con CCl_4 (100 mL) y la mezcla se concentró de nuevo para dar el producto bruto como un aceite pardo oscuro (~100 g). Este residuo se sometió a destilación al vacío para dar un aceite incoloro (58.0 g, rendimiento: 50%). bp 32-33°C/3 torr).

Ejemplo 268: 3-metoxi-1-metilnaftaleno

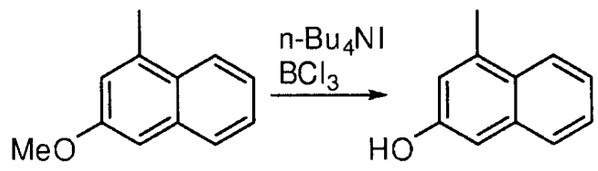


Se agregó gota a gota una solución de t-BuOH (44.5 g, 600 mmol) en THF seco (240 mL) a una suspensión de $NaNH_2$ (84.4 g, 2.2 mmol) en THF seco (480 mL) en nitrógeno. La mezcla resultante se calentó durante 2 h a 40-45°C. Luego de que se enfrió la mezcla, se agregó gota a gota una solución de 4-metoxipent-3-en-2-ona (68.5 g, 600 mmol) en THF seco (480 mL) a 30-40°C. La mezcla resultante se agitó

257

hasta 45°C durante 2 h. Se agregó una solución de bromobenceno (47.1 g, 300 mmol) en THF seco (240 mL) y la mezcla se agitó a 55°C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en hielo, se acidificó con una solución de HCl 3 M acuoso hasta pH 4-5 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se diluyó con acetona (480 mL) y se agitó con solución de HCl concentrado (24 mL) durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera saturada (200 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (700 g de gel de sílice con carga seca, eluyendo con 2% de EtOAc en heptanos para dar un aceite anaranjado (19 g, rendimiento: 37%).

Ejemplo 269: 4-Metilnaftalen-2-ol



Una solución de compuesto de 4-metilnaftalen-2-ol (22 g, 128 mmol) y n-Bu_4I (52 g, 141 mmol) en diclorometano seco (650 mL) se agregó una solución 1.0 M de BCl_3 en diclorometano (192 mL, 192 mmol) a -78°C en nitrógeno. Luego de 5 min, la solución se dejó calentar hasta 0°C y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con agua fría

(200 mL) y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 10% a 50% de EtOAc en heptanos para dar un producto sólido pardo (16 g, rendimiento: 79%).

Ejemplo 270: 3-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-1-metil-naftaleno



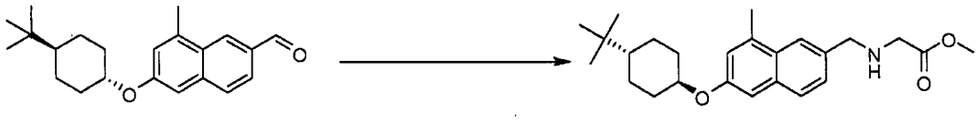
Se calentó una mezcla de 4-metil-naftalen-2-ol (0.60 g, 3.8 mmol), éster 4-terc-butil-ciclohexilo de ácido metanosulfónico (1.9 g, 7.6 mmol) y carbonato de cesio (3.7 g, 11 mmol) en t-BuOH (10 mL) y 2-butanona (7 mL) a 80°C durante la noche. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua y éter. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El producto bruto se trató con metanol para dar un producto sólido (0.55 g, rendimiento: 48%). ESI-MS: 297.20 (M+H)+.

Ejemplo 271: 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftaleno-2-carbaldehído (13467-25)



A una mezcla de 3-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-1-metil-naftaleno (450 mg, 1.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (9 mL) se agregó tetracloruro de estaño (236 uL, 2 mmol) a 0°C. Luego de agitación a 0°C durante 1 hr, se agregó éter metílico de diclorometilo (183 uL, 2 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 1 hr y luego se calentó hasta temperatura ambiente. A la mezcla se agregó agua helada y se agitó durante 1 hr, luego se diluyó la solución oscura con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y se secó sobre $MgSO_4$. El agente de secado se retiró por filtración y el solvente se concentró hasta sequedad para dar un producto sólido oscuro (0.48 g, rendimiento: 97%). ESI-MS: 325.20 (M+H)+.

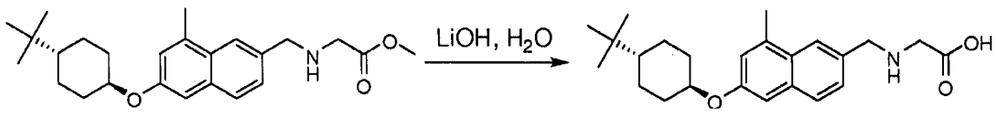
Ejemplo 272: éster metílico del ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético



Se agitó una solución de 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftaleno-2-carbaldehído (50 mg, 0.15 mmol), éster metílico de glicina, clorhidrato (27 mg, 0.22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (34 uL) en 1,2-dicloroetano (2 mL) durante 1 hora a temperatura

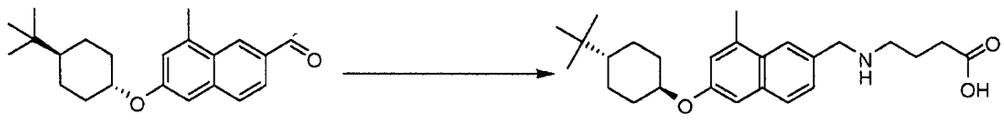
ambiente. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (52 mg, 0.25 mmol) y se agitó durante 3 hrs. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con 0-5% de MeOH en cloruro de metileno para dar el sólido pardo claro (53 mg, rendimiento: 86%). ESI-MS: 420.30 (M+23)+.

Ejemplo 273: ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético



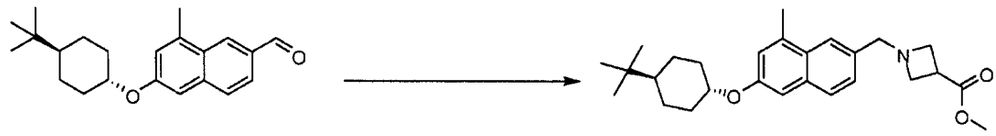
Se agitó una solución de éster metílico del ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético (40 mg, 0.1 mmol) e hidróxido de litio (16 mg, 0.67 mmol) en THF (1.4 mL) y agua (0.5) a 22°C durante la noche. Luego se concentró el solvente, el residuo se trató con agua. Se filtró el sólido resultante y lavó con agua y purificó a través de HPLC para dar un precipitado blanco como sal de TFA (24 mg, rendimiento: 48%). ESI-MS: 406.30 $(M+23)^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.075 (d, 1H), 8.065 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.27 (d, 2H), 1.926 (d, 2H), 1.557 (m, 2H), 1.256 (m, 2H), 1.152 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

Ejemplo 274: ácido 4-{[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-butírico



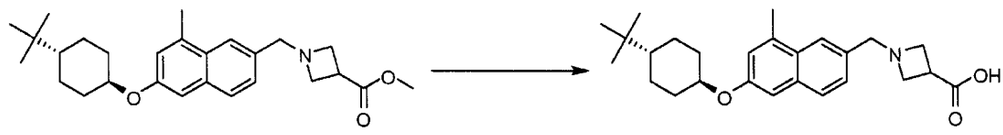
Se calentó una solución de 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftaleno-2-carbaldehído (50 mg, 0.15 mmol) y ácido 4-aminobutanoico (20 mg, 0.19 mmol) en etanol (0.5 mL) hasta reflujo durante 2 hrs. La solución amarilla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó cianoborohidruro de sodio (52 mg). La mezcla se calentó a 50°C durante la noche. El producto bruto se purificó a través de HPLC para dar un sólido blanco como sal de TFA (9 mg, rendimiento: 11%). ESI-MS: 412.30 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.15 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.48 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 10.54 Hz, 2H), 2.04 (quin, J = 7.34 Hz, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

Ejemplo 275: éster metílico del ácido 1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



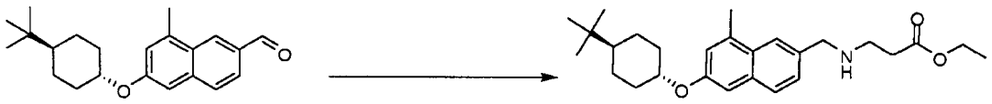
La síntesis se realizó tal como se describió para el éster metílico del ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético (40 mg, rendimiento: 51%). ESI-MS: 424.30 $(M+H)^+$.

Ejemplo 276: ácido 1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



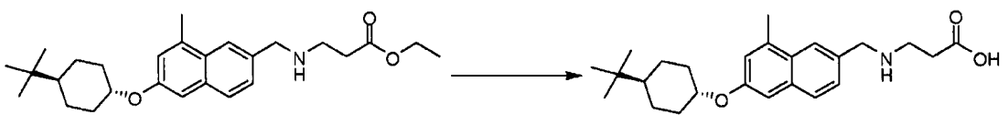
La síntesis se realizó tal como se describió para el ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético. El producto se trató con HCl 1N acuoso y dio un sólido amarillo claro como sal de HCl (30 mg, rendimiento: 86%). ESI-MS: 410.30 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50-3.33 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.16 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.47 (quin, 2H), 1.20 (quin, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.88 (s, 9H).

Ejemplo 277: éster etílico del ácido 3-{[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-propiónico



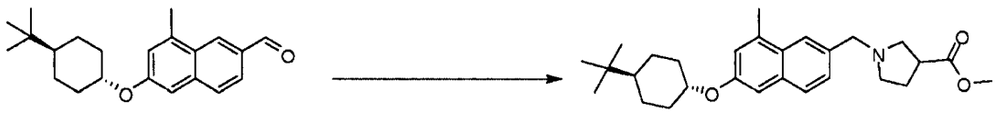
La síntesis se realizó tal como se describió para el éster metílico del ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético (38 mg, rendimiento: 41%). ESI-MS: 426.30 $(M+H)^+$.

Ejemplo 278: ácido 3-{[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-propiónico



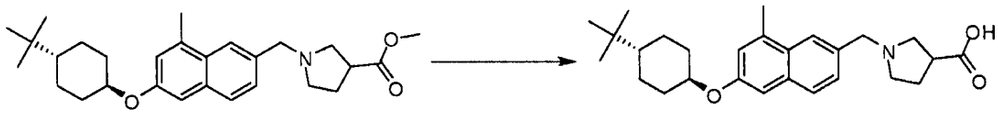
La síntesis se realizó tal como se describió para el ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético. El producto bruto se purificó a través de HPLC para dar un sólido blanco como sal de TFA (22 mg, rendimiento: 48%). ESI-MS: 398.20 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) □ 8.89 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.74-2.65 (m, 5H), 2.18 (d, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 3H), 0.88 (s, 9H).

Ejemplo 279: éster metílico del ácido 1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico



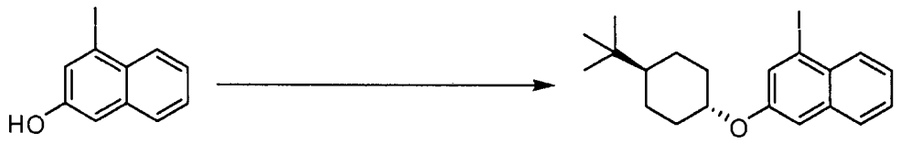
La síntesis se realizó tal como se describió para el éster metílico del ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético como un aceite pegajoso (57 mg, rendimiento: 70%). ESI-MS: 438.30 $(M+H)^+$.

Ejemplo 280: 1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxilato



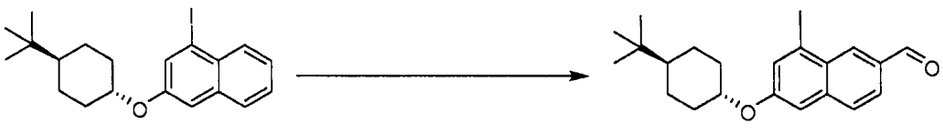
La síntesis se realizó tal como se describió para el ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético. (36 mg, rendimiento: 69%). ESI-MS: 424.30 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) □ 8.14 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.73 (t, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2,12 (d, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 3H), 0.85 (s, 9H).

Ejemplo 281: 3-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-1-yodo-naftaleno



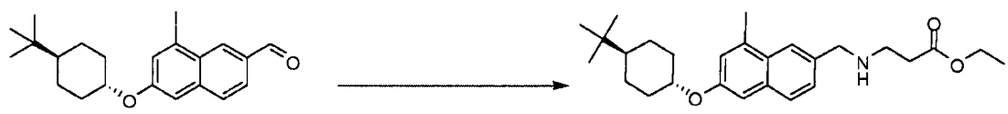
Se calentó una mezcla de 4-yodo-naftalen-2-ol (1.0 g, 3.7 mmol) (Véase, por ejemplo, Australian Journal of Chemistry (1963), 16 401-10. b. Journal of the Chemical Society (1943), 468-9, el cual se incorpora en su totalidad mediante esta referencia), éster 4-terc-butil-ciclohexil de ácido metanosulfónico (1.8 g, 7.4 mmol) y carbonato de cesio (3.6 g, 11 mmol) en alcohol terc-butílico (10 mL) y 2-butanona (7 mL) en un frasco sellado a 100°C durante 4 hrs. La mezcla se dividió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo se purificó a través de columna en gel de sílice con EtOAc en hexanos desde 0 a 30% para dar un precipitado amarillo claro (1.10 g, rendimiento: 73%). ESI-MS: 409.10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 282: 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-yodo-naftaleno-2-carbaldehído



La síntesis se realizó tal como se describió para 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftaleno-2-carbaldehído (aceite pegajoso, 700 mg, rendimiento:. 98%). ESI-MS: 437.10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 283: éster etílico del ácido 3-{[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-yodo-naftalen-2-ilmetil]-amino}-propiónico



La síntesis se realizó tal como se describió para el éster metílico del ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético (sólido pardo claro, 110 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS: 538.20 $(M+H)^+$.

Ejemplo 284: ácido 3-{[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-8-yodo-naftalen-2-ilmetil]-amino}-propiónico; compuesto con ácido trifluoro-acético



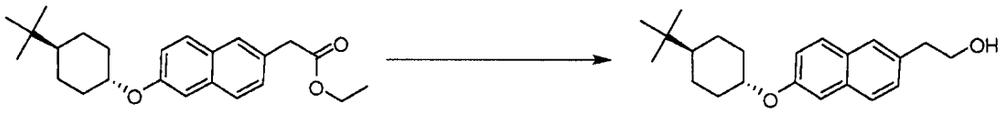
La síntesis se realizó tal como se describió para el ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético. El producto bruto se purificó a través de HPLC para dar un sólido blanco como sal de TFA (7 mg, rendimiento: 30%). ESI-MS: 510.20 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) □ 8.13 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.81 (t, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.28 (d, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

Ejemplo 285: éster etílico del ácido [6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-acético



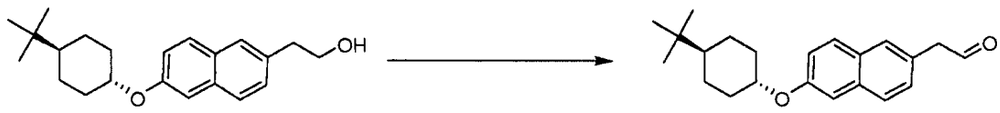
A una solución de 2-bromo-6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftaleno (2 g, 5.5 mmol) en éter (10 mL) en nitrógeno, se agregó 1.6 M de n-butil-litio en hexano (4 mL, 6.4 mmol) a 0°C. La solución se agitó durante 30 min a 0°C, luego se trató con complejo de sulfuro de dimetilo-bromuro de cobre(I) (0.8 g, 3.9 mmol). Luego de 2 hrs de agitación, se agregó una solución de bromoacetato de etilo (0.7 mL, 6 mmol) en éter (4 mL). La solución se agitó a 0°C durante 2 hrs, luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 hrs. La reacción se inactivó con 10% de HCl acuoso, luego el insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó a través de columna en gel de sílice eluido con EtOAc en hexanos desde 0 a 10% para dar un sólido amarillo claro (0.45 g, rendimiento: 22% de rendimiento). ESI-MS: 369.20 $(M+H)^+$.

Ejemplo 286: 2-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanol



A una solución de éster etílico del ácido [6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-acético (250 mg, 0.68 mmol) en THF (10 mL) se agregó 1.0 M de tetrahidroaluminato de litio en THF (2 mL, 2 mmol) a 0°C. Luego de agitación a temperatura ambiente durante 2 hrs, la solución se inactivó con acetato de etilo (1 mL), luego se agregó sal de Rochelle acuosa (1.5 mL). La solución se agitó durante 1 hr, luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El producto bruto resultante se purificó a través de columna en gel de sílice, se eluyó con EtOAc en hexanos desde 0 a 60% para dar un precipitado blanco (0.17 g, rendimiento: 77%). ESI-MS: 327.20 $(M+H)^+$.

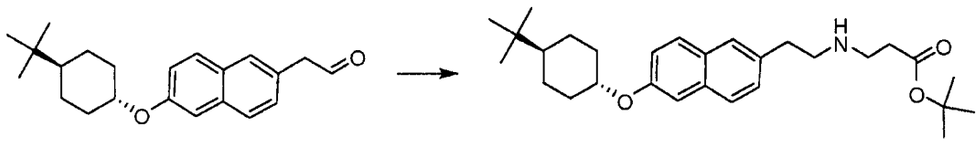
Ejemplo 287: [6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-acetaldehído



A una solución de 2-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanol (170 mg, 0.52 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se agregó periodinano de Dess-Martin (0.31 g, 0.73 mmol). Luego de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se diluyó con cloruro de

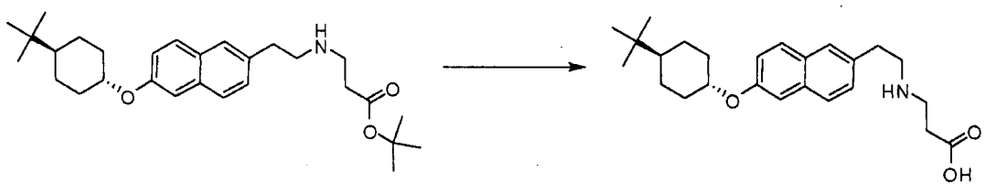
metileno, se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó a través de columna en gel de sílice para proporcionar un sólido blanco (120 mg, rendimiento: 70%). ESI-MS: 325.20 $(M+H)^+$.

Ejemplo 288: éster terc-butílico del ácido 3-{2-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino}-propiónico



La síntesis se realizó tal como se describió para el éster metílico del ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético como un sólido blanco (13 mg, rendimiento: 30%). ESI-MS: 454.40 $(M+H)^+$.

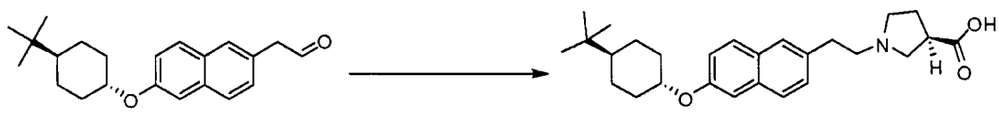
Ejemplo 289: ácido 3-{2-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino}-propiónico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{2-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino}-propiónico (13 mg, 0.028 mmol) en 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0.50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Luego de que se concentró el solvente, el producto bruto se purificó a través de HPLC para dar un sólido blanco (7 mg, rendimiento: 49%). ESI-MS: 398.30 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.25 (d, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).

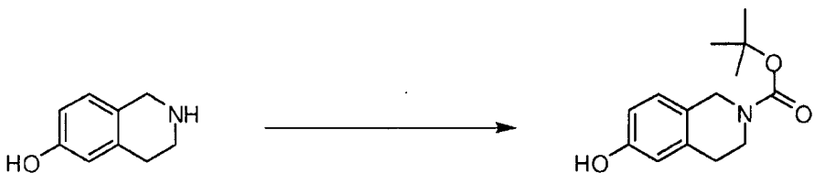
Ejemplo 290: ácido (R)-1-{2-[6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-pirrolidina-3-carboxílico



Se agitó una mezcla de ácido (R)-pirrolidina-3-carboxílico, sal de HCl (54 mg, 0.35 mmol) y carbonato de potasio (0.11 g, 0.79 mmol) en metanol (1.4 mL) durante 15 min. Luego se retiraron los sólidos por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo se agregó [6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-acetaldehído (57 mg, 0.18 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 1 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) y ácido acético (0.14 mL, 2.4 mmol). Luego de calentamiento a 80°C durante 2 hrs, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con 5% de ácido cítrico acuoso. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó a través de HPLC para dar un sólido

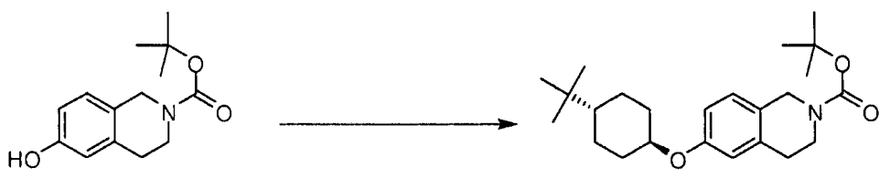
como sal de TFA (42 mg, rendimiento: 44%). ESI-MS: 424.30 $(M+H)^+$.

Ejemplo 291: éster terc-butílico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



Se agitó una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ol, sal de HCl (2 g, 10 mmol) y di-terc-butildicarbonato (4 g, 18 mmol) en solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y cloroformo (20 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó a través de columna en gel de sílice con EtOAc en hexanos desde 0 a 100% para dar el producto deseado (1.7 g, rendimiento: 65%).

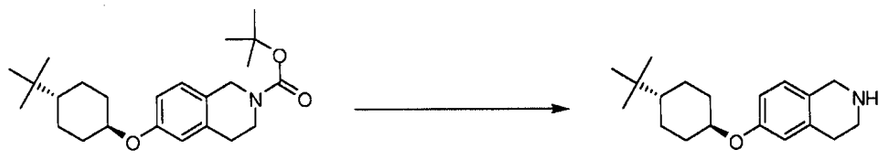
Ejemplo 292: éster terc-butílico del ácido 6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico



Se calentó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.1 g, 4.4 mmol), carbonato de cesio (4.3 g, 13 mmol) y éster 4-

terc-butil-ciclohexil de ácido metanosulfónico (2.2 g, 8,8 mmol) en t-BuOH (12 mL) y 2-butanona (6.0 mL) en un frasco sellado a 100°C durante la noche. La mezcla se dividió entre agua y éter. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo se purificó a través de columna en gel de sílice con EtOAc en hexanos desde 0 a 30% para dar un precipitado blanco (1.0 g, rendimiento: 58%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.18 (d, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.18-1.00 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

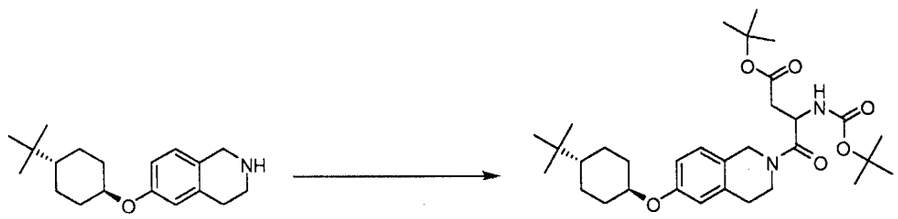
Ejemplo 293: 6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



Se agitó una solución de éster terc-butílico del ácido 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (0.89 g, 2.3 mmol) en 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol) y éter (40 mL) a temperatura ambiente durante 3 hrs para formar un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración para dar el producto deseado como sal de HCl (0.73 g, rendimiento: 98%). (400 MHz, DMSO) δ 7.09 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.31 (m,

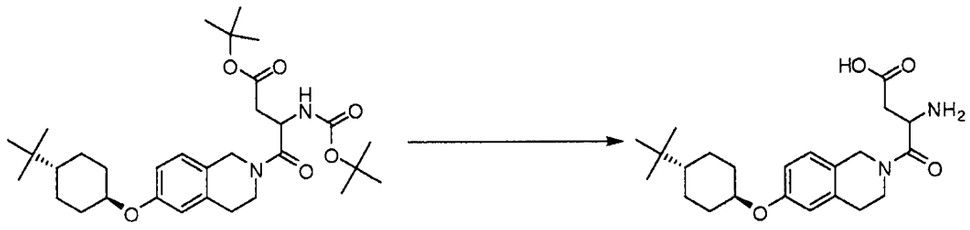
2H), 2.95 (t, 2H), 2.09 (d, 2H), 1.77 (d, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.20-0.98 (m, 3H), 0.85 (s, 9H).

Ejemplo 294: éster terc-butílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-4-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-oxo-butírico



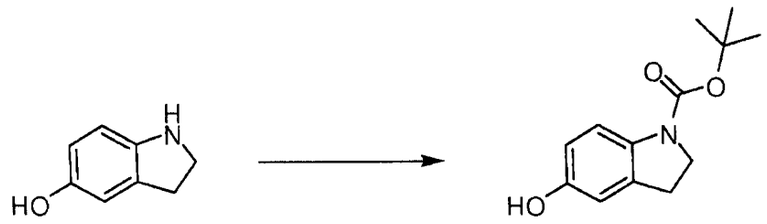
Se calentó una mezcla de sal de HCl de 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (80 mg, 0.25 mmol), éster 4-terc-butílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-succínico (143 mg, 0.49 mmol), trietilamina (41 uL), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (57 mg, 0.30 mmol) y monohidrato de HOBT (10 mg, 0.06 mmol) en DMF (2.0 mL) a 50°C durante 4 hrs. La solución se diluyó con éter y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo se purificó a través de una columna en gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos desde 0 a 20% para dar el producto deseado (90 mg, rendimiento: 65%).

Ejemplo 295: ácido 3-amino-4-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-oxo-butírico



Se agitó una solución de éster terc-butílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-4-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]4-oxo-butírico (90 mg, 0.16 mmol) en cloruro de metileno (1.0 mL) y ácido trifluoroacético (0.3 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Luego de que se concentró el solvente, el residuo se purificó a través de HPLC para dar un sólido blanco como sal de TFA (48 mg, rendimiento: 58%). ESI-MS: 403.80 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.61-4.41 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.73-3.51 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.14 (d, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.34 (q, 2H), 1.17-0.99 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

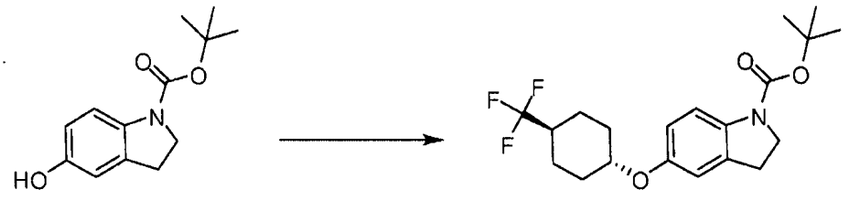
Ejemplo 296: éster terc-butílico del ácido 5-hidroxi-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



La síntesis se realizó tal como se describió para éster terc-butílico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-

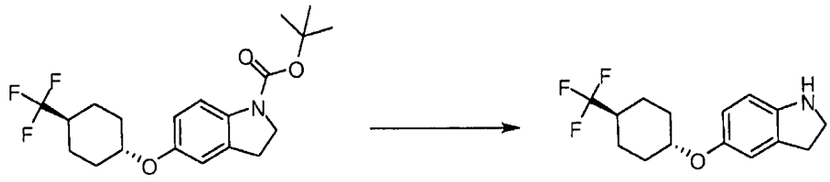
isoquinolina-2-carboxílico (1.1 g, rendimiento: 60%). ESI-MS: 258.10 $(M+23)^+$.

Ejemplo 297: éster terc-butílico del ácido 5-(4-Trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



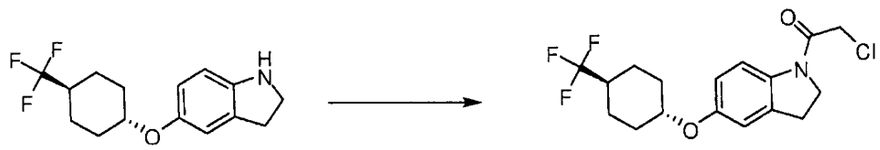
Se calentó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 5-hidroxi-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (0.33 g, 1.4 mmol), carbonato de cesio (0.93 g, 2.8 mmol) y éster 4-trifluorometil-ciclohexil de ácido metanosulfónico (0.70 g, 2.8 mmol) en t-BuOH (5 mL) y 2-butanona (2.5 mL) en un frasco sellado a 100°C durante la noche. La mezcla se trató con diclorometano para formar un precipitado. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se trató con una mínima cantidad de diclorometano para formar un sólido durante 2 días. El sólido se filtró y se lavó con éter para dar el producto deseado (200 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS: 408.20 $(M+23)^+$.

Ejemplo 298: 5-(4-Trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol



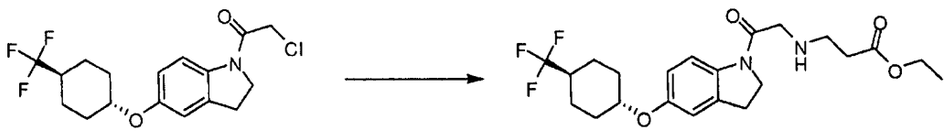
La síntesis se realizó tal como se describió para ácido 3-amino-4-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-oxo-butírico (130 mg, rendimiento: 88%). ESI-MS: 286.10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 299: 2-cloro-1-[5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etanona



A una mezcla de 5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (130 mg, 0.46 mmol) y DIEA (103 uL) en cloruro de metileno (2 mL) se agregó cloruro de cloroacetilo (47 uL, 0.59 mmol) a temperatura ambiente. La solución negra se agitó durante 30 min. El solvente se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (80 mg, rendimiento: 77%). ESI-MS: 362.10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 300: éster etílico del ácido 3-{2-oxo-2-[5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etilamino}-propiónico



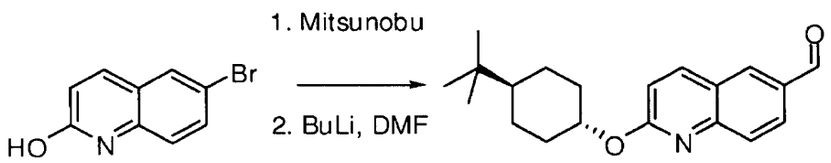
Se calentó una mezcla de 2-cloro-1-[5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etanona bruto (80 mg, 0.22 mmol), éster etílico del ácido 3-amino-propiónico como sal de HCl (68 mg, 0.44 mmol) y carbonato de potasio (98 mg, 0.71 mmol) en acetonitrilo (2 mL) hasta reflujo durante 4 hrs. La mezcla se trató con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y purificó a través de una columna en gel de sílice para dar el producto deseado (11 mg, rendimiento del 10%). ESI-MS: 443.20 $(M+H)^+$.

Ejemplo 301: ácido 3-{2-oxo-2-[5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etilamino}-propiónico



La síntesis se realizó tal como se describió para el ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético (3.8 mg, rendimiento: 35%). ESI-MS: 415.20 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.03 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 4H), 3.22 (t, 2H), 2.79 (q, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.11 (d, 2H), 1.78-1.69 (m, 5H), 1.67-1.56 (m, 2H).

Ejemplo 302: 2-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolina-6-carbaldehído

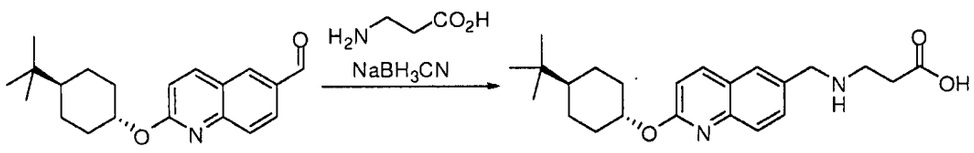


La mezcla de 6-bromo-quinolin-2-ol (500 mg, 0.002 mol), cis-terc-butil-ciclohexanol (418.5 mg, 0.002678 mol) y trifenilfosfina (702.4 mg, 0.002678 mol) en tolueno (4.754 mL, 0.04463 mol) se calentó hasta reflujo y se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0.5273 mL, 0.002678 mol) y se agitó y sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla se absorbió en DCM y se sometió a purificación por cromatografía con EtOAc/hexano (0:100 a 40:60) para dar el producto como un sólido blanco (253 mg, 30%). LCMS RT = 2.82min (m/z = 364.45, M+2, 100%).

A 6-Bromo-2-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolina (115 mg, 0.317 mmol) en tetrahidrofurano (2.6 mL) se agregó 2.0 M de n-butil-litio en ciclohexano (0.48 mL, 0.95 mmol) a -78°C y se agitó durante 15 min. Se agregó N,N-dimetilformamida (0.12 mL, 1.6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Cuando se completó la reacción, se agregó HCl 1 M y luego de 5 min a -78°C, se agregó $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando PE/EA (0-

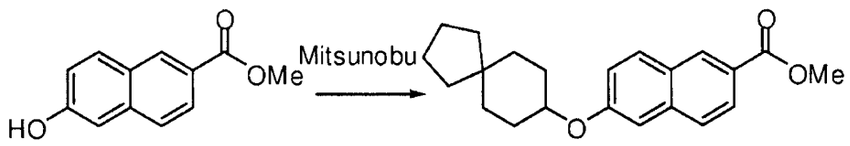
50%) como eluyente para dar el producto como un gel (30.6 mg, 31%). LCMS RT= 2.49min m/z = 312.51 ([M+1], 100%).

Ejemplo 303: ácido 3-((2-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metilamino)propanoico



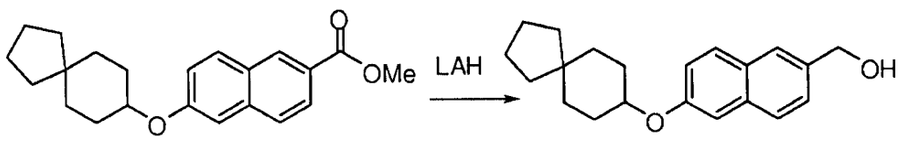
Se calentó una solución de 2-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolina-6-carbaldehído (30.6 mg, 0.0983 mmol) y beta-alanina (8.75 mg, 0.0983 mmol) en etanol (0.7 mL, 10 mmol) hasta reflujo durante 2 h. La solución amarilla se enfrió hasta T.A. y se agregó cianoborohidruro de sodio (7.41 mg, 0.118 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 1h. Luego de enfriarla hasta T.A., se agregó ácido cítrico y se concentró. El sólido se suspendió en agua y se filtró y el sólido recogido se lavó exhaustivamente con agua. La purificación por HPLC del sólido dio el producto (7.5mg, 15%). LCMS RT = 1.60 min m/z = 385.49 [M+1]. 1H NMR (400MHz ,MeOD) δ = 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.29 - 5.09 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 3.36 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.30 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 1.94 (d, J = 12.9 Hz, 2 H), 1.55 - 1.06 (m, 5 H), 0.94 (s, 9 H).

Ejemplo 304: 6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)-2-naftoato de metilo



La mezcla de espiro[4.5]decan-8-ol (0.915 g, 0.00593 mol), éster metílico del ácido 6-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico (1.00 g, 0.00494 mol) y trifenilfosfina (1.56 g, 0.00593 mol) en tolueno (10 mL, 0.1 mol) se calentó hasta reflujo y se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1.17 mL, 0.00593 mol) y se agitó y sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla se absorbió en DCM y se sometió a purificación por cromatografía con EtOAc/hexano (0:100 a 40:60) para dar el producto como un sólido blanco (1,02g, 61%). LCMS Rt = 2.58min, m/z = 339.34, (M+1, 100%).

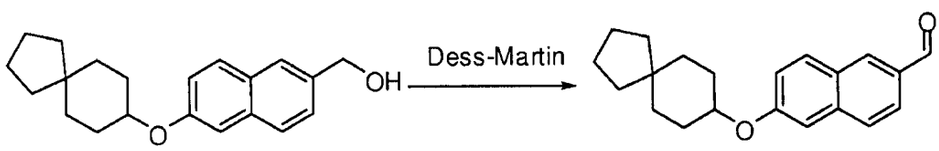
Ejemplo 305: (6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metanol



Se agregó éster metílico del ácido 6-(espiro[4.5]dec-8-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (0.312 g, 0.000922 mol) en tetrahidrofurano (9 mL, 0.1 mol) y 1.0 M de tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (2.76 mL, 0.00276 mol) a 0°C. Luego de agitación a T.A. durante 2 h,

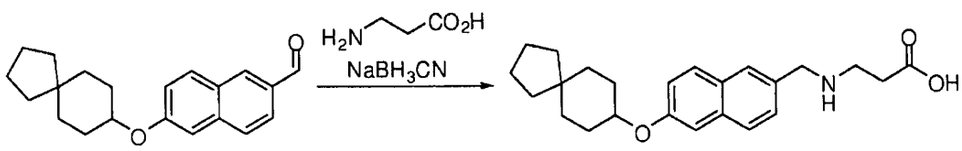
se inactivó con EtOAc, luego se agregó sal de Rochelle y se agitó a T.A. durante 1 h. Extracción con EtOAc, c/c dio el producto como un sólido blanco (257.2mg, 90%). LCMS Rt = 2.21min m/z = 293.30 ([M-17], 100%).

Ejemplo 306: 6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)-2-naftaldehído



A [6-(espiro[4.5]dec-8-iloxi)-naftalen-2-il]-metanol (257.2 mg, 0.8285 mmol) en cloruro de metileno (9 mL, 100 mmol) se agregó periodinano de Dess-Martin (0.492 g, 1.16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de pasar a través del tapón de gel de sílice, el solvente se concentró hasta proporcionar como un sólido (256mg, 100%). LCMS Rt = 2.44min m/z = 309.56 ([M+1],100%).

Ejemplo 307: ácido 3-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico

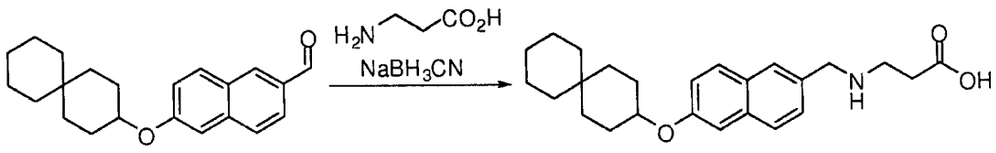


Se calentó una solución de 6-(espiro[4.5]dec-8-iloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (229.5 mg, 0.7441 mmol) y beta-alanina (66.3 mg, 0.744 mmol) en etanol (1mL, 20 mmol) hasta reflujo durante 2 h. La solución amarilla se enfrió hasta T.A. y se agregó cianoborohidruro de sodio (56.1 mg,

0.893 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 1h. Luego de enfriarla hasta T.A., se agregó ácido cítrico y se concentró. Extracción con DCM y HPLC preparativa dio el producto como un sólido blanco (88mg, 31%). LCMS Rt = 1.52min m/z = 382.30 [M+1]. ^{1}H NMR (400MHz ,MeOD) δ = 7.89 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1 H), 4.55 - 4.44 (m, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 3.36 - 3.32 (m, 2 H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.09 - 1.33 (m, 16 H).

Se utilizó la secuencia usada para realizar el ácido 3-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico para sintetizar el siguiente compuesto usando el alcohol adecuado como material de partida.

Ejemplo 308: ácido 3-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico



Se calentó una solución de 6-(espiro[5.5]undec-3-iloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (150 mg, 0.46 mmol) y beta-alanina (41.4 mg, 0.465 mmol) en etanol (0.7mL, 10 mmol) hasta reflujo durante 2 h. La solución amarilla se enfrió

hasta T.A. y se agregó cianoborohidruro de sodio (35.1 mg, 0.558 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 1h. Luego de enfriarla hasta T.A., se agregó ácido cítrico y se concentró. LCMS muestra 1.59min 396.30 [M+1]. El sólido se suspendió en agua y se extrajo con DCM. CC con HPLC preparativa dio el producto (42mg, 23%). LCMS Rt =1.59min m/z = 396.30 [M+1]. ^{1}H NMR (400MHz ,MeOD) □ = 7.89 (br. s., 1 H), 7.86 - 7.74 (m, 2 H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 7.19 (br. s., 1 H), 4.48 (br. s., 1 H), 4.35 (br. s., 2 H), 3.34 (s, 2 H), 2.76 (s, 2 H), 1.91 (br. s., 2 H), 1.68 (br. s., 4 H), 1.55 - 1.21 (m, 10 H).

Ejemplo 309: Compuestos adicionales de Fórmula (I)

Cada uno de los siguientes compuestos adicionales de fórmula (I) se preparó de manera análoga a los descritos anteriormente:

ácido 4-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)butírico;

ácido (R)-1-((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidina-3-carboxílico;

ácido (S)-1-((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidina-3-carboxílico;

ácido 4-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)butírico;

ácido 5-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)pentanoico;

ácido 6-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)hexanóico;

ácido 4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;

ácido 4-(6-(cis-4-terc-butilciclohexiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;

ácido 2-(2-(5-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-2-oxoetilamino)etilfosfónico y

ácido 3-amino-4-(5-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-4-oxo-butanoico.

Ejemplo 310: Compuestos adicionales de Fórmula (I)

Cada uno de los siguientes compuestos adicionales de fórmula (I) se preparó de manera análoga a los descritos anteriormente:

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

ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)sulfonil)azetidina-3-carboxílico;

3-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)-N-(metilsulfonil)propionamida;

5-(2-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)etil)tetrazol;

ácido 1-hidroxi-2-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)etilfosfónico;

ácido 3-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propilfosfónico;

ácido 3-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinoxalin-2-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((7-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-3-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((7-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)cinolin-3-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((5-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-2-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-2-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinazolin-6-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-6-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-5-il)metil)amino)propiónico y

ácido 3-(((3-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-6-il)metil)amino)propiónico.

Ejemplo 310: Movilización del calcio

Los compuestos que no son específicos para el receptor $S1P_1$, por ej., tienen actividad $S1P_3$, pueden ocasionar efectos colaterales no deseados. Por consiguiente, se analizan los compuestos para identificar aquellos que son específicos para la actividad $S1P_1$ y tienen poca o ninguna actividad o son antagonistas de la actividad $S1P_3$. Por consiguiente, los compuestos de

análisis se analizan en un ensayo de movilización del calcio para determinar la actividad del agonista en el receptor humano $S1P_1$ o humano $S1P_3$ y actividad antagonista solamente en el receptor $S1P_3$. El procedimiento es esencialmente como se describió en Davis et ál. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pp. 9833-9841, que se incorpora en su totalidad mediante esta referencia con las siguientes modificaciones. Los ensayos de movilización del calcio se realizaron en células CHEM recombinantes que expresan $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$ o $S1P_5$ humanos adquiridos de Millipore (Billerica, MA). Para detectar calcio intracelular libre, se cargaron las células de $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$ o $S1P_5$ con tinte de calcio 4 FLIPR de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Las células se visualizaron para movilización del calcio usando un $FLIPR^{TETRA}$ equipado con un cabezal de dispensador de 96 pocillos.

Ejemplo 311: Ensayos de análisis in vivo

Medición de linfocitos en circulación: Los compuestos se disuelven en 30% de HPCD. A los ratones (C57bl/6 macho, de 6-10 semanas) que se les administra 0.5 y 5 mg/kg de un compuesto a través de alimentación por sonda oral. 30% de HPCD está incluido como un control negativo.

Se recoge la sangre desde la cavidad nasal retro-orbital 5 y 24 horas después de la administración del

fármaco tras una corta anestesia de isoflurano. Las muestras de sangre completa se someten a análisis de hematología. Los conteos de linfocitos periféricos se determinan usando un analizador automatizado (HEMAVET™ 3700). Las subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica se tiñen mediante anticuerpos específicos conjugados a fluorocromo y se analizan usando un distribuidor celular que activan la fluorescencia (FACSCALIBUR™). Se usan tres ratones para evaluar la actividad de agotamiento de linfocitos de cada compuesto analizado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden inducir linfopenia completa en períodos tan cortos como 4 horas o menos a tan largos como 48 horas o más; por ejemplo, 4 a 36 horas o 5 a 24 horas. En algunos casos, un compuesto de fórmula puede inducir linfopenia completa a las 5 horas y linfopenia parcial a las 24 horas. La dosificación requerida para inducir linfopenia puede estar en el intervalo de, por ej., 0.001 mg/kg a 100 mg/kg o 0.01 mg/kg a 10 mg/kg. La dosificación puede ser 10 mg/kg o menos, tal como 5 mg/kg o menos, 1 mg/kg o menos, o 0.1 mg/kg o menos.

Ejemplo 312: Evaluación del efecto en el corazón

Un efecto no deseado observado de un agonista S1P puede ser, por ej., bradicardia. Los ensayos se llevan a cabo para determinar el efecto de los compuestos de prueba

en la función del corazón. Los efectos de los compuestos en la función cardíaca se controlan usando el sistema de registro del ECG genie. Los ECG se registran en ratones concientes (C57bl/6 macho, de 6-10 semanas) antes y después de la administración del compuesto. Los compuestos se administraron mediante administración por sonda oral. Se usan tres ratones para evaluar el efecto de la velocidad del corazón de cada compuesto. Los compuestos tienen poco o ningún efecto en la velocidad del corazón en niveles terapéuticos.

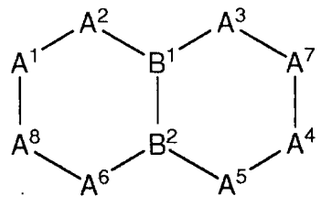
Las abreviaturas usadas en la presente tienen su significado convencional dentro de la técnica clínica, química y biológica. En caso de incongruencias, prevalecerá la presente descripción, incluyendo las definiciones.

Las descripciones de cada y toda patente, solicitud de patente y publicación mencionada en la presente están expresamente incorporadas a la presente mediante esta referencia en sus totalidades en la presente descripción. Se discuten modalidades ilustrativas de la descripción y se hizo referencia a las posibles variaciones dentro del alcance de la presente descripción. Estas y otras variaciones y modificaciones en la descripción serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la descripción y se debería entender que la presente descripción y las reivindicaciones mostradas a

continuación no están limitadas a las modalidades ilustrativas establecidas en la presente.

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde:

A^1 es $-CX^1=$, $-C(X^1)_2-$, $-N=$, $-NX^1-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace;

A^2 es $-CX^2=$, $-C(X^2)_2-$, $-N=$, $-NX^2-$, $-O-$, o $-S-$;

A^3 es $-CX^3=$, $-C(X^3)_2-$, $-N=$, $-NX^3-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace;

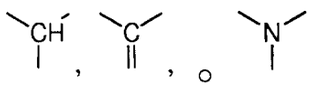
A^4 es $-CX^4=$, $-C(X^4)_2-$, $-N=$, $-NX^4-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace;

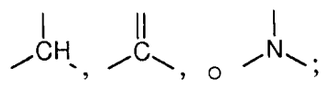
A^5 es $-CX^5=$, $-C(X^5)_2-$, $-N=$, $-NX^5-$, $-O-$, o $-S-$;

A^6 es $-CX^6=$, $-C(X^6)_2-$, $-N=$, $-NX^6-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace;

A^7 es $-C(R^3)=$, $-C(R^3R^f)-$, o $-NR^3-$;

A^8 es $-C(-W-Cy)=$, $-C(-W-Cy)(R^f)-$, o $-N(-W-Cy)-$;

B^1 es  ;

B^2 es  ;

siempre y cuando no más de 1 de A^1, A^3, A^4, y A^6 sea un enlace;

siempre y cuando B^1 y B^2 no sean ambos simultáneamente  ; y

siempre y cuando no más de 4 átomos del anillo de A^1-A^8 y B^1-B^2 sean N, O, o S;

cada uno de X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, y X^6, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-N(R^fR^g)$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-S(O)_2N(R^fR^g)$, $-CO_2R^f$, trialquilamino, arilo, o heteroarilo;

W es $-C(R^fR^g)-$, $-N(R^f)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$;

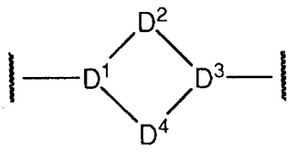
Cy es cicloalquilo, espirocicloalquilo, cicloalquenilo, espirocicloalquenilo, heterociclilo, espiroheterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde Cy está opcionalmente sustituido por 1-6 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxi, nitro, ciano,

$-N(R^fR^g)$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

R^3 es $-L^1-J-L^2-T^1$;

L^1 es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^f)C(O)-$, $-N(R^f)-$, $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, o un enlace;

J es $-[C(R^fR^g)]_n-$, $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_n-$, o un enlace, donde cada n, independientemente, es un entero de 0 a 5; o J es



donde

cada uno de D^1 y D^3, independientemente, es  , o  ;

D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3;

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O;

L^2 es $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fG)-$, $-C(G)_2-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fG)-$, $C(R^fR^g)-C(G)_2-$, o un enlace;

siempre y cuando al menos uno de L^1, J y L^2 no sea un enlace;

T^1 es $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, tetrazolilo, $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-Si(O)OH$, $-B(OH)_2$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, o $-P(O)_2(OR^f)$;

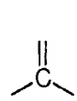
cada G, independientemente, es hidrógeno, hidroxi, un halógeno, o trifluorometilo;

cada R^f, independientemente, es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo,

heterociclilo o NH_2; donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, -CN, -CHO, $-CG_3$, -OH, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, y dialquilaminosulfonilo;

cada R^g, independientemente, es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo; donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, -CN, -CHO, $-CG_3$, -OH, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, y dialquilaminosulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde A^7 es $-CR^3=$, A^8 es $-C(-W-Cy)=$, B^1 es  , y B^2 es  ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde 0, 1, ó 2 átomos del anillo de A^1-A^6 son N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, donde 0, 1, ó 2 átomos del anillo de A^1-A^6 son N, y los átomos del anillo restantes de A^1-A^6 son cada uno C, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde A^1 es $-CX^1=$, A^2 es $-CX^2=$, y A^6 es $-CX^6=$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 4, donde A^3 es $-CX^3=$, A^4 es $-CX^4=$, y A^5 es $-CX^5=$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde A^1 es $-CX^1=$, A^2 es $-CX^2=$, A^6 es $-CX^6=$, A^8 es $-C(-W-Cy)=$, B^1 es  , y B^2 es  , y A^3, A^7, A^4 y A^5, son, respectivamente:

$-NX^3-$, $-C(R^3R^f)-$, o un enlace y $-C(X^5)_2-$;

$-C(X^3)_2-$, $-NR^3-$, $-C(X^4)_2-$ y $-C(X^5)_2-$;

$-C(X^3)_2-$, $-C(R^3R^f)-$, $-NX^4-$ y $-C(X^5)_2-$;

$-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$ y $-CX^5=$;

$-N=$, $-CR^3=$, $-N=$ y $-CX^5=$;

$-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$ y $-CX^5=$;

$-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$ y $-N=$;

$-CX^3=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$ y $-N=$;

$-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$ y $-N=$;

$-NX^3-$, $-CR^3=$, un enlace y $-CX^5=$; o

$-CX^3=$, $-CR^3=$, un enlace y $-NX^5-$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde A^3 es $-CX^3=$, A^4 es $-CX^4=$, A^5 es $-CX^5=$, A^7 es $-CR^3=$, B^1 es  , y B^2 es  , y A^2, A^1, A^8 y A^6, son, respectivamente:

$-CX^2=$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)$ y $-N=$;

$-CX^2=$, $-N=$, $-C(-W-Cy)$ y $-N=$;

$-NX^2-$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)=$ y un enlace;

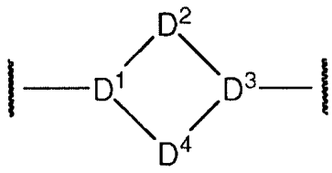
$-NX^2-$, un enlace, $-C(-W-Cy)=$ y $-CX^6=$; o

$-CX^2=$, un enlace, $-C(-W-Cy)=$ y $-NX^6-$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde cada átomo del anillo de A^1, A^2, A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y cada uno de A^3 y A^4 es, independientemente, C o N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde L^1 es $-C(R^fR^g)-$ y J es $-NR^f-$ o



donde

cada uno de D^1 y D^3, independientemente, es  , o  ;

D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$ o $-N(R^f)-[(CR^fR^g)]_{k-}$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3.

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde cada R^f y R^g, independientemente, son hidrógeno o alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde T^1 es $-C(O)(OR^f)$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

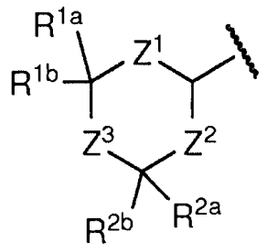
13. El compuesto de la reivindicación 1, donde T^1 es $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, tetrazolilo o $-S(O)_2OR^f$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, donde X^6 es un grupo electroaceptor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, donde X^6 es halo, alquilo o haloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1, donde cada G, independientemente, es fluoro o hidroxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 1, donde Cy tiene la fórmula:



donde:

Z^1 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- o $-NR^f-$;

Z^2 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

Z^3 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

cada una de x, y, y z, independientemente, es 1, 2 ó 3;

cada R^d, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo;

cada R^e, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo;

R^{1a} y R^{1b}, independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{1b}, cuando se toman juntos, son alquileno C_2-C_5 o alquenileno C_2-C_5;

R^{2a} y R^{2b}, independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{2a}, cuando se toman juntos, son alquileno C_1-C_5 o alquenileno C_2-C_5;

donde R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} están cada uno, independientemente, sustituidos por 0-5 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, o $-CO_2R^f$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 17, donde R^{1a} y R^{2a} son ambos hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 17, donde Z^1 es $-CH_2CH_2-$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 19, donde Z^2 es $-CH_2-$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 20, donde Z^3 es un enlace, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 17, donde R^{1b} es fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-

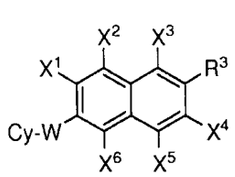
butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, ciclohexiloxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 17, donde W es O, Z^1 es $-[C(R^dR^e)]_x-$, Z^2 es $-[C(R^dR^e)]_y-$, y Z^3 es $-[C(R^dR^e)]_z-$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

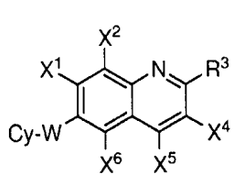
24. El compuesto de la reivindicación 1, donde X^2 es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 1, donde W es -O-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

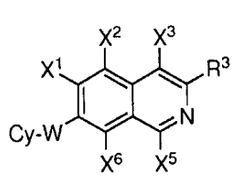
26. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de la fórmula (IIa), (IIIa) o (IIIb):



(IIa)



(IIIa)



(IIIb)

27. Un compuesto de la reivindicación 1, donde A^2 es $-CX^2=$, y X^2 es fluoro, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de la reivindicación 27, donde:

A^1 es CH;

A^3 es CH;

A^4 es CH;

A^5 es CH;

A^6 es CH;

A^7 es $C(R^3)$;

A^8 es C(-W-Cy);

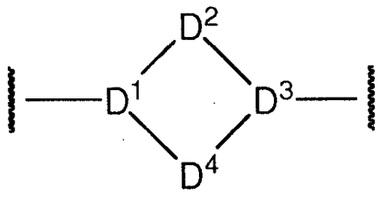
B^1 es  ; y

B^2 es  ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de la reivindicación 27, donde cada átomo del anillo de A^1, A^2, A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y cada uno de A^3 y A^4 es, independientemente, C o N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. El compuesto de la reivindicación 27, donde L^1 es $-C(R^fR^g)-$ y J es $-NR^f-$ o



donde

cada uno de D^1 y D^3, independientemente, es  , o  ;

D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3;

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. El compuesto de la reivindicación 27, donde cada R^f y R^g, independientemente, son hidrógeno o alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. El compuesto de la reivindicación 27, donde T^1 es $-C(O)(OR^f)$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

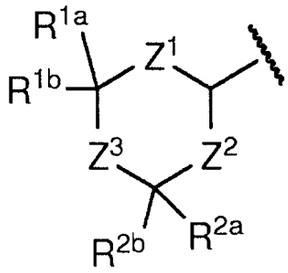
33. El compuesto de la reivindicación 27, donde T^1 es $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, tetrazolilo o $-S(O)_2OR^f$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. El compuesto de la reivindicación 27, donde X^6 es un grupo electroaceptor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El compuesto de la reivindicación 27, donde X^6 es halo, alquilo o haloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. El compuesto de la reivindicación 27, donde cada G, independientemente, es fluoro o hidroxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. El compuesto de la reivindicación 27, donde Cy tiene la fórmula:



donde:

Z^1 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

Z^2 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

Z^3 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

cada una de x, y, y z, independientemente, es 1, 2 ó 3;

cada R^d, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi o cicloalquilo;

cada R^e, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi o cicloalquilo;

R^{1a} y R^{1b}, independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{1b}, cuando se toman juntos, son alquileno C_2-C_5 o alquenileno C_2-C_5;

R^{2a} y R^{2b}, independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{2a}, cuando se toman juntos, son alquileno C_1-C_5 o alquenileno C_2-C_5;

donde R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} están cada uno, independientemente, sustituidos por 0-5 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, o $-CO_2R^f$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El compuesto de la reivindicación 37, donde R^{1a} y R^{2a} son ambos hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. El compuesto de la reivindicación 37, donde Z^1 es $-CH_2CH_2-$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. El compuesto de la reivindicación 39, donde Z^2 es $-CH_2-$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. El compuesto de la reivindicación 40, donde Z^3 es un enlace, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto de la reivindicación 37, donde R^{1b} es fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-

dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, ciclohexiloxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de la reivindicación 37, donde W es O, Z^1 es $-[C(R^dR^e)]_x-$, Z^2 es $-[C(R^dR^e)]_y-$, y Z^3 es $-[C(R^dR^e)]_z-$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El compuesto de la reivindicación 27, donde X^2 es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. El compuesto de la reivindicación 27, donde W es -O-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto exhibe una actividad antagonista o agonista de $S1P_5$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto exhibe una actividad antagonista o agonista de $S1P_4$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida;

3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida;

ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metilamino)propanoico;

ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metilamino)butanoico;

ácido 2-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acético;

ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metilamino)propanoico;

ácido 3-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)propanoico;

ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico;

ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico;

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

ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico;

ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;

ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metilamino)-2,2-difluoropropanoico;

ácido 2,2-difluoro-3-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;

ácido 2-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)acético;

ácido 4-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)butírico;

ácido 4-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)butírico;

ácido (R)-1-((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidina-3-carboxílico;

ácido (S)-1-((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidina-3-carboxílico;

ácido 4-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)butírico;

ácido 5-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)pentanoico;

ácido 6-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)hexanóico;

ácido 4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;

ácido 4-(6-(cis-4-terc-butilciclohexiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;

ácido 2-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)etilfosfónico;

ácido 2-(2-(5-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-2-oxoetilamino)etilfosfónico;

ácido 3-amino-4-(5-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-4-oxo-butanoico;

ácido 3-{[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-propiónico;

ácido {[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético;

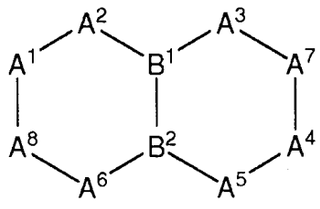
ácido 4-{[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-butírico;

ácido 1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico; y

1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxilato;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (I)



(I)

donde:

A^1 es $-CX^1=$, $-C(X^1)_2-$, $-N=$, $-NX^1-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace;

A^2 es $-CX^2=$, $-C(X^2)_2-$, $-N=$, $-NX^2-$, $-O-$, o $-S-$;

A^3 es $-CX^3=$, $-C(X^3)_2-$, $-N=$, $-NX^3-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace;

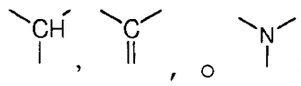
A^4 es $-CX^4=$, $-C(X^4)_2-$, $-N=$, $-NX^4-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace;

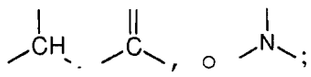
A^5 es $-CX^5=$, $-C(X^5)_2-$, N=, $-NX^5-$, $-O-$, o $-S-$;

A^6 es $-CX^6=$, $-C(X^6)_2-$, $-N=$, $-NX^6-$, $-O-$, $-S-$, o un enlace;

A^7 es $-C(R^3)=$, $-C(R^3R^f)-$, o $-NR^3-$;

A^8 es $-C(-W-Cy)=$, $-C(-W-Cy)(R^f)-$, o $-N(-W-Cy)-$;

B^1 es  ;

B^2 es  ;

siempre y cuando no más de 1 de A^1, A^3, A^4 y A^6 sea un enlace;

siempre y cuando B^1 y B^2 no sean ambos simultáneamente  ; y

siempre y cuando no más de 4 átomos del anillo de A^1-A^8 y B^1-B^2 sean N, O, o S;

cada uno de X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, y X^6, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-N(R^fR^g)$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-S(O)_2N(R^fR^g)$, $-CO_2R^f$, trialquilamino, arilo o heteroarilo;

W es $-C(R^fR^g)-$, $-N(R^f)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$;

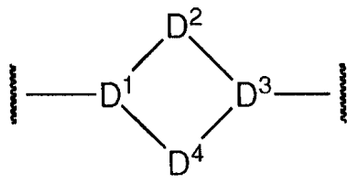
Cy es cicloalquilo, espirocicloalquilo, cicloalquenilo, espirocicloalquenilo, heterociclilo, espiroheterociclilo, arilo o heteroarilo; donde Cy está

opcionalmente sustituido por 1-6 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxi, nitro, ciano, -$N(R^fR^g)$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

R^3 es $-L^1-J-L^2-T^1$;

L^1 es $-C(O)-$, $-S(O)_{2-}$, $-N(R^f)C(O)-$, $-N(R^f)-$, $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, o un enlace;

J es $-[C(R^fR^g)]_n-$, $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_n-$, o un enlace, donde cada n, independientemente, es un entero de 0 a 5; o J es



donde

cada uno de D^1 y D^3, independientemente, es  , o  ;

D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3;

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O;

L^2 es $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fG)-$, $-C(G)_2-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fG)-$, $-C(R^fR^g)-C(G)_2-$, o un enlace;

siempre y cuando al menos uno de L^1, J y L^2 no sea un enlace;

T^1 es $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, tetrazolilo, $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-Si(O)OH$, $-B(OH)_2$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, o $-P(O)_2(OR^f)$;

cada G, independientemente, es hidrógeno, hidroxi, un halógeno o trifluorometilo;

cada R^f, independientemente, es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o NH_2; donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, -CN, -CHO, $-CG_3$, -OH, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

cada R^g, independientemente, es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, -CN, -CHO, $-CG_3$, -OH, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

50. La composición de la reivindicación 49, donde A^7 es $-CR^3=$, A^8 es $-C(-W-Cy)=$, B^1 es  , y B^2 es  ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

51. La composición de la reivindicación 50, donde 0, 1, o 2 átomos del anillo de A^1-A^6 son N, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

52. La composición de la reivindicación 50, donde 0, 1, o 2 átomos del anillo de A^1-A^6 son N, y los átomos del anillo restante de A^1-A^6 son cada uno C, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

53. La composición de la reivindicación 52, donde A^1 es $-CX^1=$, A^2 es $-CX^2=$, y A^6 es $-CX^6=$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

54. La composición de la reivindicación 52, donde A^3 es $-CX^3=$, A^4 es $-CX^4=$, y A^5 es $-CX^5=$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

55. La composición de la reivindicación 49, donde A^1 es $-CX^1=$, A^2 es $-CX^2=$, A^6 es $-CX^6=$, A^8 es $-C(-W-Cy)=$, B^1 es  , B^2 es  , y A^3, A^7, A^4 y A^5, son, respectivamente:

$-NX^3-$, $-C(R^3R^f)-$, o un enlace, y $-C(X^5)_2-$;

$-C(X^3)_2-$, $-NR^3-$, $-C(X^4)_2-$, y $-C(X^5)_2-$;

$-C(X^3)_2-$, $-C(R^3R^f)-$, $-NX^4-$, y $-C(X^5)_2-$;

$-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, y $-CX^5=$;

$-N=$, $-CR^3=$, $-N=$, y $-CX^5=$;

$-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$, y $-CX^5=$;

$-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, y $-N=$;

$-CX^3=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, y $-N=$;

$-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$, y $-N=$;

$-NX^3-$, $-CR^3=$, un enlace, y $-CX^5=$; o

$-CX^3=$, $-CR^3=$, un enlace, y $-NX^5-$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

56. La composición de la reivindicación 49, donde A^3 es $-CX^3=$, A^4 es $-CX^4=$, A^5 es $-CX^5=$, A^7 es $-CR^3=$, B^1 es  , B^2 es  , y A^2, A^1, A^8 y A^6, son, respectivamente:

$-CX^2=$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)$, y $-N=$;

$-CX^2=$, $-N=$, $-C(-W-Cy)$, y $-N=$;

$-NX^2-$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)=$, y un enlace;

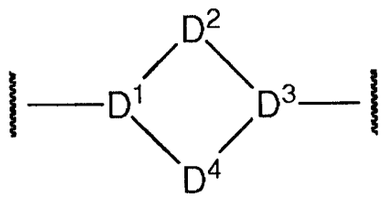
$-NX^2-$, un enlace, $-C(-W-Cy)=$, y $-CX^6=$; o

$-CX^2=$, un enlace, $-C(-W-Cy)=$, y $-NX^6-$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

57. La composición de la reivindicación 49, donde cada átomo del anillo de A^1, A^2, A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y cada uno de A^3 y A^4 es, independientemente, C o N, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

58. La composición de la reivindicación 49, donde L^1 es $-C(R^fR^g)-$ y J es $-NR^f-$ o



donde

cada uno de D^1 y D^3, independientemente, es  , o  ;

D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3.

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

59. La composición de la reivindicación 49, donde cada R^f y R^g, independientemente, son hidrógeno o alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60. La composición de la reivindicación 49, donde T^1 es $-C(O)(OR^f)$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

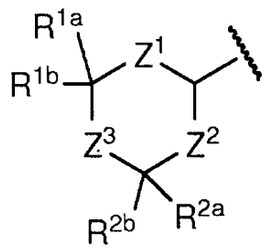
61. La composición de la reivindicación 49, donde T^1 es $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, tetrazolilo o $-S(O)_2OR^f$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

62. La composición de la reivindicación 49, donde X^6 es un grupo electroaceptor, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

63. La composición de la reivindicación 49, donde X^6 es halo, alquilo o haloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

64. La composición de la reivindicación 49, donde cada G, independientemente, es fluoro o hidroxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

65. La composición de la reivindicación 49, donde Cy tiene la fórmula:



donde:

Z^1 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

Z^2 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

Z^3 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

cada una de x, y, y z, independientemente, es 1, 2 ó 3;

cada R^d, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo;

cada R^e, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo;

R^{1a} y R^{1b}, independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{1b}, cuando se toman juntos, son alquileno C_2-C_5 o alquenileno C_2-C_5;

R^{2a} y R^{2b}, independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, NR^fR^g, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{2a}, cuando se toman juntos, son alquileno C_1-C_5 o alquenileno C_2-C_5;

donde R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} están cada uno, independientemente, sustituidos por 0-5 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, NR^fR^g, o CO_2R^f;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

66. La composición de la reivindicación 65, donde R^{1a} y R^{2a} son ambos hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

67. La composición de la reivindicación 65, donde Z^1 es $-CH_2CH_2-$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

68. La composición de la reivindicación 67, donde Z^2 es $-CH_2-$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

69. La composición de la reivindicación 68, donde Z^3 es un enlace, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

70. La composición de la reivindicación 65, donde R^{1b} es fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo,

ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, ciclohexiloxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

71. La composición de la reivindicación 65, donde W es O, Z^1 es $-[C(R^dR^e)]_x-$, Z^2 es $-[C(R^dR^e)]_y-$, y Z^3 es $-[C(R^dR^e)]_z-$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

72. La composición de la reivindicación 49, donde X^2 es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

73. La composición de la reivindicación 49, donde W es -O-, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

74. Una composición de la reivindicación 49, donde A^2 es $-CX^2=$, y X^2 es fluoro, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

75. Una composición de la reivindicación 74, donde:

A^1 es CH;

A^3 es CH;

A^4 es CH;

A^5 es CH;

A^6 es CH;

A^7 es $C(R^3)$;

A^8 es C(-W-Cy);

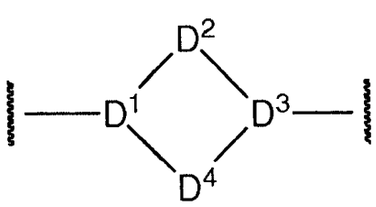
B^1 es  ; y

B^2 es  ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

76. La composición de la reivindicación 74 donde cada átomo del anillo de A^1, A^2, A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y cada uno de A^3 y A^4 es, independientemente, C o N, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

77. La composición de la reivindicación 74, donde L^1 es $-C(R^fR^g)-$ y J es $-NR^f-$ o



donde

cada uno de D^1 y D^3, independientemente, es  , o  ;

D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3.

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

78. La composición de la reivindicación 74, donde cada R^f y R^g, independientemente, son hidrógeno o alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

79. La composición de la reivindicación 75, donde T^1 es $-C(O)(OR^f)$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

80. La composición de la reivindicación 75, donde T^1 es $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$,

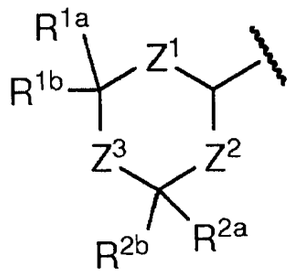
tetrazolilo o $-S(O)_2OR^f$; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

81. La composición de la reivindicación 75, donde X^6 es un grupo electroaceptor, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

82. La composición de la reivindicación 75, donde X^6 es halo, alquilo, o haloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

83. La composición de la reivindicación 75, donde cada G, independientemente, es fluoro o hidroxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

84. La composición de la reivindicación 75, donde Cy tiene la fórmula:



donde:

Z^1 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, o $-NR^f-$;

Z^2 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

Z^3 es un enlace, $-[C(R^dR^e)]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, -O- , o $-NR^f-$;

cada una de x, y, y z, independientemente, es 1, 2 ó 3;

cada R^d, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo;

cada R^e, independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo;

R^{1a} y R^{1b}, independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{1b}, cuando se toman juntos, son alquileno C_2-C_5 o alquenileno C_2-C_5;

R^{2a} y R^{2b}, independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, NR^fR^g, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterociclilacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{2a}, cuando se toman juntos, son alquileno C_1-C_5 o alquenileno C_2-C_5;

donde R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} están cada uno, independientemente, sustituidos por 0-5 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, o $-CO_2R^f$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

85. La composición de la reivindicación 84, donde R^{1a} y R^{2a} son ambos hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

86. La composición de la reivindicación 84, donde Z^1 es $-CH_2CH_2-$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

87. La composición de la reivindicación 86, donde Z^2 es $-CH_2-$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

88. La composición de la reivindicación 87, donde Z^3 es un enlace, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

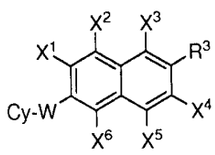
89. La composición de la reivindicación 84, donde R^{1b} es fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1- dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi o ciclohexiloxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

90. La composición de la reivindicación 84, donde W es O, Z^1 es $-[C(R^dR^e)]_x-$, Z^2 es $-[C(R^dR^e)]_y-$, y Z^3 es $-[C(R^dR^e)]_z-$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

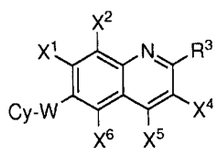
91. La composición de la reivindicación 75, donde X^2 es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

92. La composición de la reivindicación 75, donde W es -O-, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

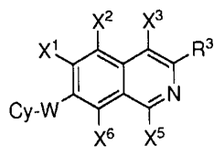
93. La composición de la reivindicación 49, donde el compuesto es de la fórmula (IIa), (IIIa) o (IIIb):



(IIa)



(IIIa)



(IIIb)

94. Un método para la prevención o tratamiento de un síntoma o afección patológica en un mamífero, donde la actividad de los receptores de la esfingosina-1-fosfato está implicada y el agonismo de dicha actividad es deseado, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

95. El método de la reivindicación 94, donde la afección patológica es esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, transplante,

enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesiones por isquemia-reperfusión, tumores sólidos, metástasis tumoral, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades virales agudas, afecciones inflamatorias intestinales, diabetes insulinodependiente y no insulinodependiente.

96. El método de la reivindicación 94, donde la afección patológica es dolor neuropático.

97. El método de la reivindicación 94, donde la afección patológica es una enfermedad autoinmunitaria.

98. El método de la reivindicación 97, que adicionalmente comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en: corticosteroides, broncodilatadores, antiasmáticos, antiinflamatorios, antirreumáticos, inmunosupresores, antimetabolitos, inmunomoduladores, antipsoriásicos y antidiabéticos.

99. El método de la reivindicación 97, donde la enfermedad autoinmunitaria es uveítis, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal o esclerosis múltiple.

100. El método de la reivindicación 99, donde la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple.

101. El método de la reivindicación 94, donde la prevención o tratamiento de la afección patológica altera el tráfico de linfocitos.

102. El método de la reivindicación 101, donde la alteración del tráfico de linfocitos proporciona una supervivencia del aloinjerto prolongada.

103. El método de la reivindicación 102, donde el aloinjerto es para transplante.

104. Un método para la prevención o tratamiento de un síntoma o afección patológica en un mamífero, donde la actividad de la S1P liasa está implicada y la inhibición de la S1P liasa es deseada, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

105. Un método para la prevención o tratamiento de un síntoma o afección patológica en un mamífero, donde la actividad de los receptores de la esfingosina-1-fosfato está implicada y el antagonismo de dicha actividad es deseado, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

106. El método de la reivindicación 105, donde la afección patológica es esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, transplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesiones por isquemia-reperfusión, tumores sólidos, metástasis tumoral, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades virales agudas, afecciones inflamatorias intestinales, diabetes insulinodependiente y no insulinodependiente, inhibición de la migración celular, proliferación excesiva y secreción de citocinas efectoras o la falta de secreción de la citocina supresora IL-10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-029572- -00000-0000

Fecha: 2012-02-20 17:03:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 336

S

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes.
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación grafica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐