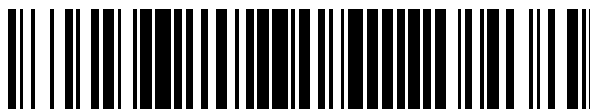


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 287**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04	(2006.01) A61K 31/403	(2006.01)
C07D 207/08	(2006.01) A61K 31/44	(2006.01)
C07D 207/16	(2006.01) A61K 31/55	(2006.01)
C07D 209/52	(2006.01) A61K 31/661	(2006.01)
C07D 211/62	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 223/06	(2006.01) A61P 11/06	(2006.01)
C07D 471/08	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07C 211/38	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
C07C 229/48	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/122	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2013 PCT/US2013/053668**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14025708**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2013 E 13828421 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2879674**

54 Título: **Compuestos que son agentes moduladores de s1p y/o agentes moduladores de atx**

30 Prioridad:

06.08.2012 US 201261679984 P

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

21.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 660 287 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que son agentes moduladores de s1p y/o agentes moduladores de atx

5 REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/679.984, presentada el 6 de agosto de 2012.

10 CAMPO TÉCNICO

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

15 ANTECEDENTES

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

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

El 1-fosfato de esfingosina señala células en parte a través de un conjunto de receptores acoplados con 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 proteína G (GPCR) y, tras la estimulación, propagan señales de segundo mensajero a través de la activación de subunidades alfa heterotriméricas (G_α) y dímeros de beta-gamma ($G_{\beta\gamma}$) de proteína G. Estos receptores comparten un 50-55 % de identidad de secuencia aminoacídica y se agrupan con otros tres receptores (LPA_1 , LPA_2 y LPA_3 (anteriormente EDG2, EDG4 y EDG7) para el ácido lisofosfatídico (LPA) estructuralmente relacionado.

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

Los receptores de SIP hacen buenas dianas farmacológicas debido a que los receptores individuales son específicos tanto de tejido como de respuesta. La especificidad de tejido de los receptores de SIP es deseable

debido a que el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo de un receptor localiza la respuesta celular en tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos secundarios indeseados. La especificidad de respuesta de los receptores de SIP es también de importancia debido a que permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inicien o supriman ciertas respuestas celulares sin afectar a otras respuestas. Por ejemplo, la especificidad de respuesta de los receptores de SIP podría permitir a un mimético de SIP que inicie la agregación de plaquetas sin afectar a la morfología celular.

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

La autotaxina (ATX, ENPP2) es una glicoproteína secretada ampliamente presente en líquidos biológicos, incluyendo sangre, ascitis cancerosa, líquidos sinovial, pleural y ceforraquídeo, aislada originalmente del sobrenadante de células de melanoma en forma de factor de estimulación de la motilidad autocrino (Stracke, M.L. y col. Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility- stimulating protein. *J Biol Chem* 267, 2524-2529 (1992)). La ATX está codificada por un solo gen en el cromosoma humano 8 (cromosoma de ratón 15) cuya transcripción, regulada por diversos factores de transcripción (Hoxa13, NFAT-1 y v-jun) da como resultado cuatro isoformas de corte y empalme alternativos (α , β , γ y δ). Véanse, por ejemplo, Giganti, A., y col. Murine and Human Autotaxin alpha, beta, and gamma Isoforms: Gene organization, tissue distribution and biochemical characterization. *J Biol Chem* 283, 7776-7789 (2008) y van Meeteren, L.A. y Moolenaar, W.H. Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis. *Prog Lipid Res* 46, 145- 160 (2007); Hashimoto, y col., "Identification and Biochemical Characterization of a Novel Autotaxin Isoform, ATX δ ," *J. of Biochemistry Advance Access* (11 de octubre de 2011).

La ATX se sintetiza en forma de una preproenzima, secretada en el espacio extracelular después de la retirada proteolítica de su péptido señal N-terminal (Jansen, S., y col. Proteolytic maturation and activation of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospholipase D. *J Cell Sci* 118, 3081-3089 (2005)). La ATX es un miembro de la familia de ectoenzimas ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa (E-NPP) que hidrolizan enlaces de fosfodiesterasa (PDE) de diversos nucleótidos y derivados (Stefan, C, Jansen, S. y Bollen, M. NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity. *Trends Biochem Sci* 30, 542-550 (2005)). La actividad enzimática de la ATX era enigmática, hasta que se mostró que era idéntica a la lisofosfolipasa D (lisoPLD) (Umezú-Goto, M., y col. La autotaxina tiene actividad lisofosfolipasa D que conduce al crecimiento y motilidad de células tumorales por producción de ácido lisofosfatídico. (*J Cell Biol* 158, 227-233 (2002)), que está ampliamente presente en fluidos biológicos. Puesto que la ATX es una enzima constitutivamente activa, el resultado biológico de la acción de ATX dependerá en gran medida de sus niveles de expresión y la disponibilidad local de sus sustratos. El sustrato lisofosfolípido principal para ATX, la lisofosfatidilcolina (LPC), se secreta por el hígado y está presente abundantemente en plasma (a aproximadamente 100 μ M) como una forma predominantemente unida a albúmina (Croset, M., Brossard, N., Polette, A. y Lagarde, M. Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat *Biochem J* 345 Pt 1, 61-67 (2000)). La LPC se detecta también en medios acondicionados de células tumorales (Umezú-Goto, M. y col.), presuntamente como constituyente de microvesículas desprendidas. La ATX, mediante su actividad lisoPLD, convierte la LPC en ácido lisofosfatídico (LPA).

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

El LPA, el producto de la acción de ATX sobre LPC, es un fosfolípido bioactivo con funciones diversas en casi cualquier línea celular de mamífero (Moolenaar, W.H., van Meeteren, L.A. y Giepmans, B.N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. *Bioessays* 28, 870-881 (2004)). El LPA es un constituyente mayoritario del suero unido fuertemente a albúmina, gelsolina y posiblemente otras proteínas todavía no identificadas. (Véanse, p.ej., Goetzl, E.J., y col. Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 275, 14573-

14578 (2000); y Tigyi, G. y Miledi, R, Lysophosphatidates bound to serum albumin activate membrane currents in *Xenopus* oocytes and neurite retraction in PC 12 pheochromocytoma cells. *J Biol Chem* 267, 21360-21367 (1992).)

- El LPA se encuentra también en otros biofluidos tales como saliva y líquido folicular, y se ha implicado en una amplia gama de funciones tales como curación de heridas, invasión y metástasis tumorales, neurogénesis, mielinización, crecimiento astrocítico y retracción neurítica. La larga lista de funciones del LPA se explicaba también con el descubrimiento de que señaliza mediante receptores acoplados a proteína G (GPCR) a través de rutas de segundo mensajero clásicas. Se han identificado hasta ahora cinco receptores de LPA de superficie celular de mamífero. Los mejores conocidos son LPA1-3 (a saber Edg-2, Edg-4 y Edg7) que son todos miembros de la denominada familia del "gen de diferenciación endotelial" (EDG) de GPCR (Contos, J.J., Ishii, I. y Chun, J. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol Pharmacol* 58, 1188-1196 (2000)). Los receptores de LPA pueden acoplarse con al menos tres proteínas G distintas (Gq, Gi y G_{12/13}) que, a su vez, alimentan múltiples sistemas efectores. El LPA activa la Gq y estimula así la fosfolipasa C (PLC), con posterior hidrólisis de bisfosfato de fosfatidilinositol y generación de múltiples segundos mensajeros que conducen a la activación de proteína cinasa C y a cambios en el calcio citosólico. El LPA activa también Gi, que conduce a al menos tres rutas de señalización distintas: inhibición de la adenilato ciclasa con inhibición de la acumulación de AMP cíclico; estimulación de la cascada de RAS-MAPK mitogénica (proteína cinasa activada por mitógeno) y activación de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), conduciendo a la activación del factor de intercambio de difosfato de guanosina/trifosfato de guanosina (GDP/GTP) TIAM1 y de la GTPasa RAC posterior, así como a la activación de la ruta antiapoptótica AKT/PKB. Finalmente, el LPA activa G_{12/13}, conduciendo a la activación de la GTPasa pequeña RhoA, que activa la contracción citoesquelética y el redondeamiento celular. Así, el LPA no solo señaliza a través de segundos mensajeros clásicos tales como calcio, diacilglicerol y AMPc, sino que también activa las GTPasas de la familia RAS y RHO, los interruptores principales que controlan la proliferación, migración y morfogénesis celulares.
- La señalización de LPA mediante la ruta de cinasa RhoA-Rho media la retracción neurítica y la inhibición del crecimiento axonal. Se ha mostrado que interferir con la señalización de LPA promueve la regeneración axonal y la recuperación funcional después de lesión del SNC o isquemia cerebral. (Véase Broggin, y col., *Molecular Biology of the Cell* (2010), 21: 521-537.) Se ha reseñado que la adición de LPA a fibras de raíz dorsal en cultivos *ex vivo* causa desmielinización, mientras que la LPC no consigue causar una desmielinización significativa de las fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin adición posterior de ATX recombinante al cultivo que, cuando se añade, causaba una desmielinización significativa a niveles equivalentes al LPA, presuntamente debido a la conversión de LPC en LPA mediante la actividad enzimática de ATX. Además, la desmielinización inducida por lesión se atenúa en aproximadamente un 50 % en ratones *atx*^{-/-} (Nagai, y col., *Molecular Pain* (2010), 6:78).
- Una serie de enfermedades o trastornos implican la desmielinización del sistema nervioso central o periférico, que puede ocurrir por una serie de razones tales como disfunción inmunitaria como en esclerosis múltiple, encefalomielitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversa y neuritis óptica; desmielinización debida a lesión como lesión de médula espinal, lesión cerebral traumática, apoplejía, neuropatía óptica isquémica aguda u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (p.ej., neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión nerviosa (p.ej., en parálisis de Bell)), lesión posradiación y mielínolisis central pontina (MCP); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistrofia metacromática (LDM), adrenoleucodistrofia y daño nervioso debido a anemia perniciosa; infección vírica tal como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad de Lyme o tabes dorsal debido a sífilis no tratada; exposición a productos tóxicos debido a alcoholismo crónico (que es una posible causa de la enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia o exposición a productos químicos tales como organofosforados; o deficiencias dietéticas tales como deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina E y deficiencia de cobre. Otros trastornos de desmielinización pueden tener causas desconocidas o múltiples causas tales como neuralgia del trigémino, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Un enfoque particularmente exitoso para tratar los trastornos de desmielinización que están causados por disfunción autoinmunitaria ha sido intentar limitar el grado de desmielinización tratando al paciente con fármacos inmunorreguladores. Sin embargo, este enfoque típicamente ha pospuesto, pero no evitado, el inicio de la incapacidad en estos pacientes. Los pacientes con desmielinización debida a otras causas tienen incluso menos opciones de tratamiento. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos para pacientes con enfermedades o trastornos de desmielinización.

El documento WO2012/109108 se refiere a agonistas de 1-fosfato de esfingosina particulares y a su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde esté implicada la actividad de receptores de 1-fosfato de esfingosina.

El documento WO2014/025709 se refiere a agonistas de 1-fosfato de esfingosina y/o agentes moduladores de ATX particulares y a su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde esté implicada la actividad de receptores de 1-fosfato de esfingosina y/o ATX.

5

El documento WO2007/092638 se refiere a análogos de 1-fosfato de esfingosina bicíclicos particulares y a su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde esté implicada la actividad de receptores de 1-fosfato de esfingosina.

10 El documento WO2008/064315 se refiere a análogos de tetralina particulares que tienen actividad relacionada con 1-fosfato de esfingosina.

El documento WO2010/051031 se refiere a agonistas de 1-fosfato de esfingosina heterobicíclicos particulares y a su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde esté implicada la actividad de receptores de 1-fosfato de esfingosina.

15

El documento US2012/190649 se refiere a análogos de 1-fosfato de esfingosina bicíclicos particulares y a su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde esté implicada la actividad de receptores de 1-fosfato de esfingosina.

20

El documento US2010/240617 se refiere a análogos de 1-fosfato de esfingosina bicíclicos particulares y a su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde esté implicada la actividad de receptores de 1-fosfato de esfingosina.

25 El documento US2010/160258 se refiere a análogos de 1-fosfato de esfingosina bicíclicos particulares y a su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde esté implicada la actividad de receptores de 1-fosfato de esfingosina.

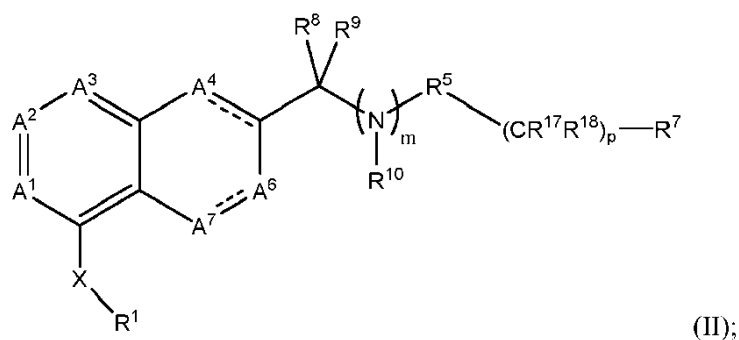
RESUMEN

30

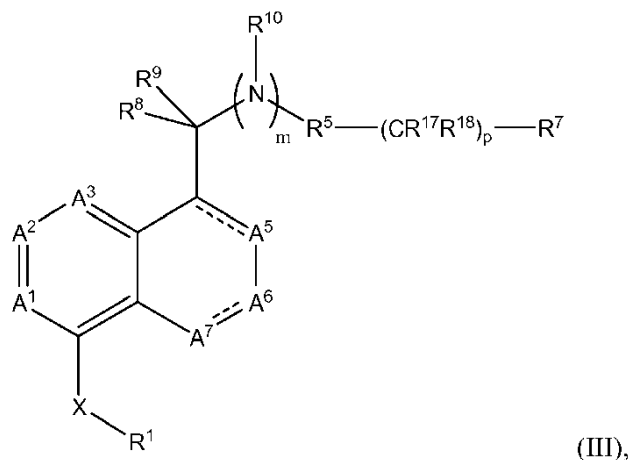
Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un agente modulador de SIP y/o un agente modulador de ATX, p.ej. un antagonista de S1P4 o inhibidor de ATX.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula estructural (II) o (III):

35



0



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

"-----" indica un doble enlace;

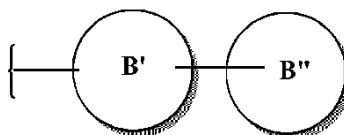
A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ y A⁷ son CR²;

X es O;

R¹ es un alquilo C₆₋₂₀, un carbociclilo C₃₋₁₄, un heterociclilo de 3 a 15 miembros, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, donde el heterociclilo y el heteroarilo comprenden de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre N, S u O, y donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 6 R⁶ independientemente seleccionados;

R², para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halogenocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈, halogenocicloalcoxi C₃₋₈, alcanoilo C₁₋₆, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcanoil C₁₋₆-oxi, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, alquil C₁₋₆-amido, mercapto, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo y alquil C₁₋₆-sulfonamido;

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



donde B' y B'' se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en carbociclilo C₃₋₈ monocíclico, un heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; donde R⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 R¹¹ independientemente seleccionados;

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

R⁷ es COOR¹⁵;

R¹⁰ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

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

R¹⁵, para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; donde el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a

10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, N o S; y donde R^{15} puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-di-(alquilo C_{1-4})amino, carbamoilo, N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N,N-di(alquilo C_{1-4})carbamoilo, alquilo C_{1-4} -amido, alquilo C_{1-4} -sulfonilo, alquilo C_{1-4} -sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo y N,N-(dialquilo C_{1-4})sulfamoilo;

R^{17} y R^{18} , para cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un halogenoalquilo C_{1-4} ;

R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, carboxi, alquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{2-6} ; o R^8 y R^9 junto con el carbono al que están enlazados son $-C(=O)-$, un espirocicloalquilo C_{3-8} o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^a y R^b , para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} o halogenocicloalquilo C_{3-8} ;

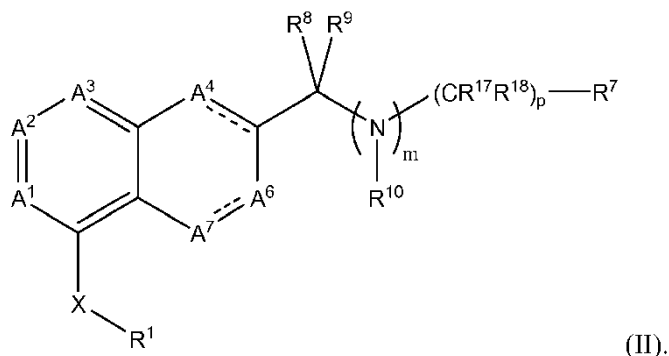
r es independientemente 0, 1 o 2;

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

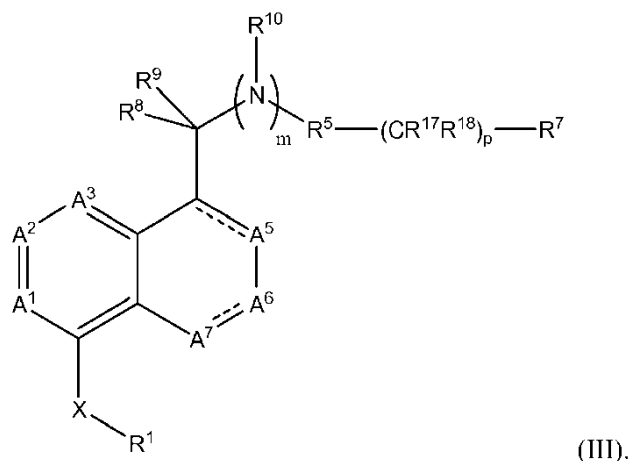
p es 0 o un entero de 1 a 6.

En algunas realizaciones, R^5 puede estar sustituido con $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{11} independientemente seleccionados.

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

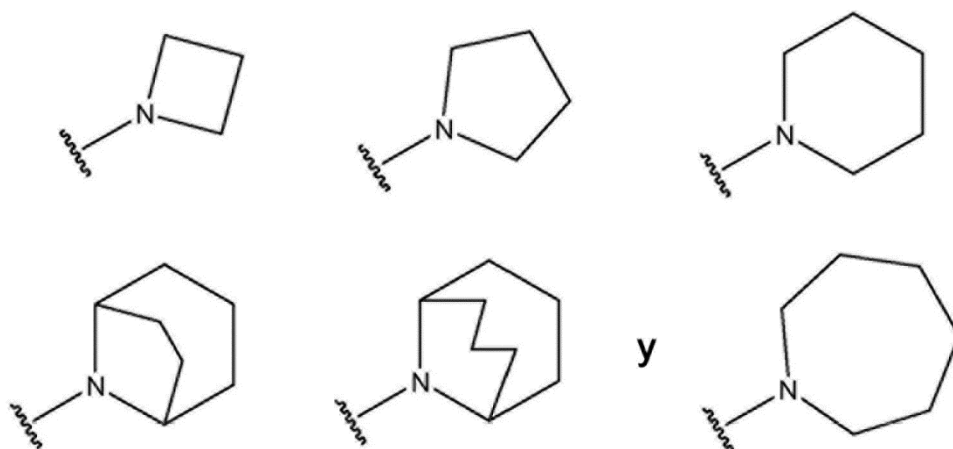


En algunas realizaciones, el compuesto puede representarse por la fórmula estructural (III):



En algunas realizaciones, R^1 puede ser un ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^6 independientemente seleccionados.

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



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

En algunas realizaciones, R⁷ puede ser COOH.

En otro aspecto, puede seleccionarse un compuesto de entre el grupo consistente en:

- 10 ácido 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 9-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 2-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxílico;
- 15 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico;
- ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- 20 ácido 1-((5-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- 25 ácido 1-((5-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
- 30 ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-ciclopentilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- 35 ácido 9-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 8-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 1-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; y
- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, una composición farmacéutica incluye un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

5

La afección puede seleccionarse de entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno inflamatorio crónico, asma, una neuropatía inflamatoria, artritis, rechazo de trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, una lesión por isquemia-reperfusión, un tumor sólido, una metástasis tumoral, una enfermedad asociada a angiogénesis, una enfermedad vascular, una afección de dolor, una enfermedad vírica aguda, una enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes insulín dependiente, diabetes no insulín dependiente, una fibrosis pulmonar o una malignidad pulmonar en un mamífero.

10

En algunas realizaciones, la afección puede ser esclerosis múltiple.

15 En algunas realizaciones, la afección puede ser artritis reumatoide.

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

20

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

25 El dolor crónico puede ser dolor inflamatorio.

El dolor crónico puede ser dolor neuropático.

Resultarán evidentes otros rasgos o ventajas a partir de la siguiente descripción detallada de varias realizaciones, y también a partir de las reivindicaciones adjuntas.

30

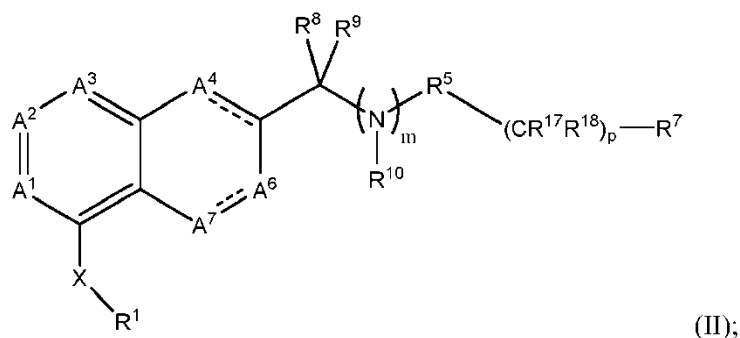
DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

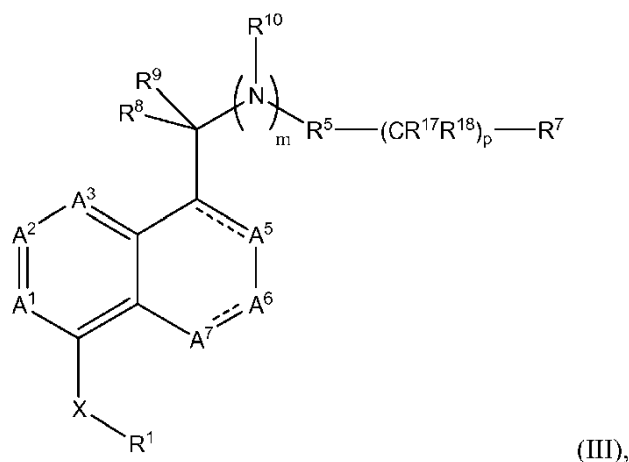
40

Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede representarse por la fórmula estructural (II) o (III):

45



o



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

5 "-----" indica un doble enlace;

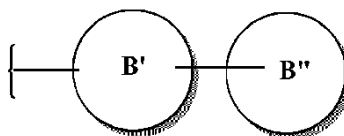
A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ y A⁷ son CR²;

X es O;

10 R¹ es un alquilo C₆₋₂₀, un carbociclilo C₃₋₁₄ un heterociclilo de 3 a 15 miembros, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, donde el heterociclilo y el heteroarilo comprenden de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre N, S u O, y donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 6 R⁶ independientemente seleccionados;

R², para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halogenocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈, halogenocicloalcoxi C₃₋₈, alcanoilo C₁₋₆, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcanoil C₁₋₆-oxi, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, alquil C₁₋₆-amido, mercapto, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo y alquil C₁₋₆-sulfonamido;

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



25 donde B' y B'' se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en carbociclilo C₃₋₈ monocíclico, un heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; donde R⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 R¹¹ independientemente seleccionados;

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

R⁷ es COOR¹⁵;

R¹⁰ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

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

40 R¹⁵, para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilenilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5

a 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; donde el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, N o S; y donde R^{15} puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C_{1-4})amino, N,N-di-

(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, N-(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N-di(alquil C_{1-4})carbamoilo, alquil C_{1-4} -amido, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N-(dialquil C_{1-4})sulfamoilo;

R^{17} y R^{18} , para cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un halogenoalquilo C_{1-4} ;

R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, carboxi, alquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{2-6} ; o R^8 y R^9 junto con el carbono al que están enlazados son $-C(=O)-$, un espirocicloalquilo C_{3-8} o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

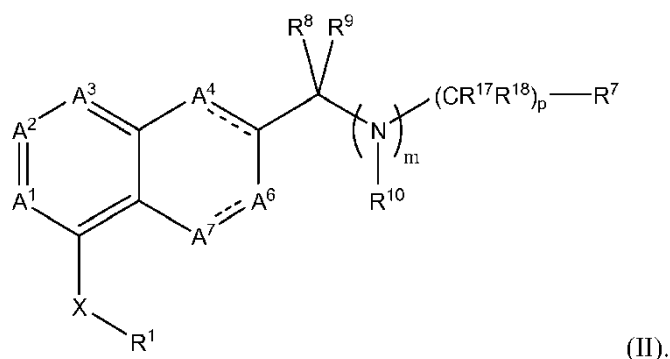
R^a y R^b , para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} o halogenocicloalquilo C_{3-8} ;

r es independientemente 0, 1 o 2;

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

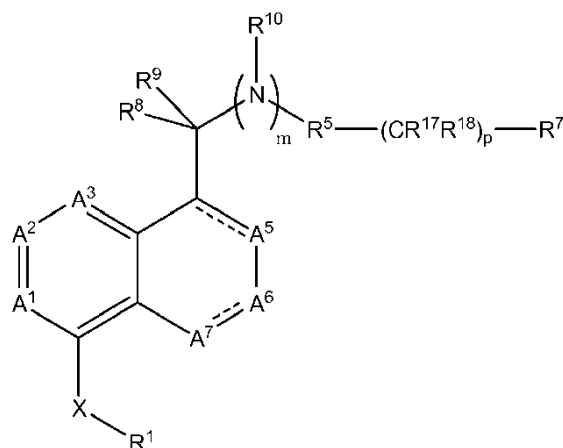
En algunas realizaciones, R^5 puede estar sustituido con $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{11} independientemente seleccionados.

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



(II).

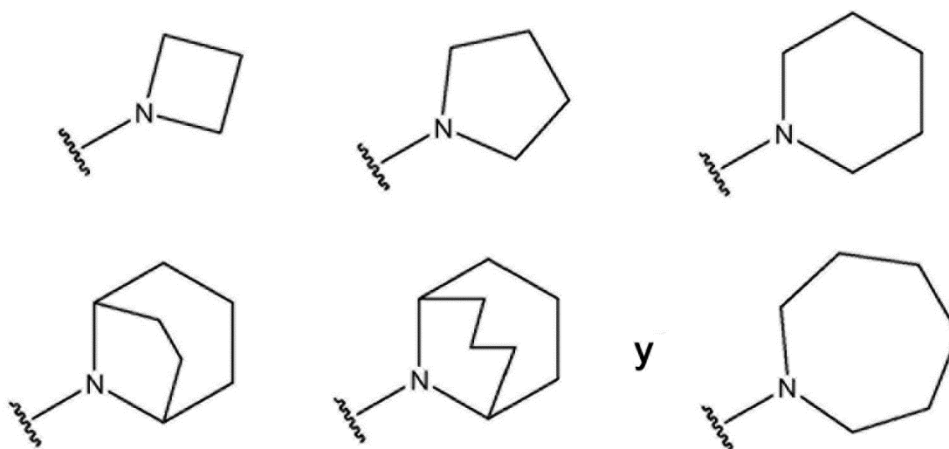
En algunas realizaciones, el compuesto puede representarse por la fórmula estructural (III):



(III).

En algunas realizaciones, R^1 puede ser un ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^6 independientemente seleccionados.

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



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

5

En algunas realizaciones, R⁷ puede ser COOH.

Puede seleccionarse un compuesto de entre el grupo consistente en:

- 10 ácido 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 2-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxílico;
 15 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico;
 ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 20 ácido 1-((5-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 25 ácido 1-((5-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 30 ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-ciclopentilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 35 ácido 9-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 8-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; y
 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40

El término "sistema de anillo fusionado", como se usa en la presente memoria, es un sistema de anillo que tiene 2 o 3 anillos (preferiblemente dos anillos) independientemente seleccionados de entre anillos carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo que comparten un lado. Un sistema de anillo fusionado puede tener 4-15 miembros de anillo, preferiblemente 5-10 miembros de anillo. Los ejemplos de sistemas de anillo fusionados incluyen

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

El término "sistema de anillo con puente", como se usa en la presente memoria, es un sistema de anillo que tiene un anillo carbocíclico o heterocíclico donde dos átomos no adyacentes del anillo están conectados (por puente) por uno o más (preferiblemente de 1 a 3) átomos seleccionados de entre C, N, O o S. Un sistema de anillo con puente puede tener más de un puente en el sistema de anillo (p.ej., adamantilo). Un sistema de anillo con puente puede tener 6-10 miembros de anillo, preferiblemente 7-10 miembros de anillo. Los ejemplos de sistemas de anillo con puente incluyen adamantilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, bicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, bicyclo[2.2.1]heptanilo, (1R,5S)-bicyclo[3.2.1]octanilo, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanilo y bicyclo[2.2.1]heptanilo. Más preferiblemente, el sistema de anillo con puente se selecciona de entre el grupo consistente en 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y bicyclo[2.2.2]octanilo.

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

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

"Alquilenos" hace referencia a un grupo alquilo divalente. Los ejemplos de grupos alquilenos incluyen metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. El alquilenos está enlazado con el resto de la molécula mediante un enlace sencillo y con el grupo radical mediante un enlace sencillo. Los puntos de enlazamiento del alquilenos con el resto de la molécula y con el grupo radical pueden ser mediante un carbono o dos carbonos cualesquiera en la cadena de carbono.

Como se usa en la presente memoria, el término "halogenoalquilo" hace referencia a un alquilo como se define en la presente memoria que está sustituido con uno o más grupos halógeno como se definen en la presente memoria. Preferiblemente, el halogenoalquilo puede ser monohalogenoalquilo, dihalogenoalquilo o polihalogenoalquilo, incluyendo perhalogenoalquilo. Un monohalogenoalquilo puede tener un sustituyente yodo, bromo, cloro o fluoro. Los grupos dihalogenoalquilo y polihalogenoalquilo pueden estar sustituidos con dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halogenoalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhalogenoalquilo hace referencia a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos halogenoalquilo preferidos son trifluorometilo y difluorometilo.

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

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

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

Como se usa en la presente memoria, el término "alquiltio" hace referencia a alquil-S-, donde alquilo se define en la presente memoria anteriormente.

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

Como se usa en la presente memoria, el término "halogenocicloalquilo" hace referencia a un cicloalquilo, como se define en la presente memoria, que está sustituido con uno o más grupos halógeno como se define en la presente memoria. Preferiblemente, el halogenocicloalquilo puede ser monohalogenocicloalquilo, dihalogenocicloalquilo o polihalogenocicloalquilo, incluyendo perhalogenocicloalquilo. Un monohalogenocicloalquilo puede tener un sustituyente yodo, bromo, cloro o fluro. Los grupos dihalogenocicloalquilo y polihalogenocicloalquilo pueden estar sustituidos con dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno.

Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalcoxi" hace referencia a un cicloalquilo-O-, donde cicloalquilo es como se define en la presente memoria anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "halogenocicloalcoxi" hace referencia a halogenocicloalquil-O-, donde halogenocicloalquilo se define en la presente memoria anteriormente.

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

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

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

Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo" hace referencia a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o insaturado no aromático que tiene de 3 a 15 miembros, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de entre O, S y N, y donde N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. En una realización, un heterociclilo es un monociclo de 3-8 miembros. En otra realización, un heterociclilo es un biciclo de 6-12 miembros. En aún otra realización, es un heterociclilo un sistema de anillo tricíclico de 10-15 miembros. El grupo heterociclilo puede estar enlazado con un heteroátomo o un átomo de carbono. Los heterociclicos incluyen sistemas de anillo fusionados o con puente. El término "heterociclilo" abarca grupos heterocicloalquilo. El término "heterocicloalquilo" hace referencia a un heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente saturado que comprende 3-15 miembros de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de O, S y N, y donde N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. Los ejemplos de heterociclicos incluyen dihidrofurano, [1,3]dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, piperazinilo, 1,3-dioxolano, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidina, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo y diazepinilo.

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

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" hace referencia a un sistema de anillo monocíclico,

- bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre N, O o S, donde N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación, y donde al menos un anillo en el sistema de anillo es aromático. En una realización, el heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 miembros de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. En otra realización, el heteroarilo es bicíclico y tiene de 8 a 10 miembros de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indoliznilo, benzamidazolilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidina.
- 10 Un grupo amino es un grupo que tiene la fórmula NH_2 -. El término N-alquilamino es un grupo amino en que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo. El término N,N-dialquilamino es un grupo amino en que cada átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo que puede ser el mismo o diferente.
- El término "alcanoílo" hace referencia a alquil-C(O)-, donde el alquilo se define como anteriormente.
- 15 El término "alcoxycarbonilo" hace referencia a alcoxi-C(O)-, donde el grupo alcoxi se define como anteriormente.
- El término "alcanoiloxi" hace referencia a alquil-C(O)O-, donde el alquilo se define como anteriormente.
- 20 Un carbamoílo es un grupo que tiene la fórmula $\text{NH}_2\text{C(O)}$ -. El término N-alquilcarbamoílo es un grupo carbamoílo en que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo. El término N,N-dialquilcarbamoílo es un grupo carbamoílo en que cada átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo que puede ser el mismo o diferente.
- 25 El término "alquilamido" hace referencia a un grupo que tiene la fórmula alquil-C(O)-NH-. Como se usa en la presente memoria, el término "alquilsulfonilo" hace referencia a un grupo que tiene la fórmula alquil-SO₂-.
- Un sulfamoílo es un grupo que tiene la fórmula $\text{NH}_2\text{S(O)}_2$ -. El término N-alquilsulfamoílo es un grupo sulfamoílo en que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo. El término N,N-dialquilsulfamoílo es un grupo sulfamoílo en que cada átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo que puede ser el mismo o diferente.
- 30 El término "alquilsulfonamido" hace referencia a un grupo que tiene la fórmula alquil-S(O)₂-NH-.
- 35 El término "trialquilsililo" hace referencia a (alquil)₃-Si-, donde cada uno de los grupos alquilo puede ser el mismo o diferente.
- El número de átomos de carbono en un grupo se especifica en la presente memoria por el prefijo "C_{x-xx}", donde x y xx son enteros. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi C₁₋₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; arilo C₆₋₁₀ es un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono; halogenoalquilo C₁₋₄ es un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y N,N-dialquil C₁₋₆-amino es un grupo N,N-dialquilamino en que el nitrógeno está sustituido con dos grupos alquilo, cada uno de los cuales es independientemente de 1 a 6 átomos de carbono.
- 40 La frase "compuesto de la invención", como se usa en la presente memoria, hace referencia a compuestos representados por las fórmulas (I), (II) y (III), y a cualquiera de los ejemplos específicos divulgados en la presente memoria.
- Los compuestos divulgados pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente divulgación, se entiende que cualquier estructura que no designe la estereoquímica abarca todos los diversos isómeros ópticos (p.ej., diastereómeros y enantiómeros) en forma pura o sustancialmente pura, así como mezclas de los mismos (tales como una mezcla racémica o una mezcla enantioméricamente enriquecida). Es bien conocido en la materia cómo preparar tales formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la mezcla racémica por técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral). Los compuestos pueden ser compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo compuestos que incluyen diversos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo o cloro. Los compuestos divulgados pueden existir en formas tautoméricas y se contemplan mezclas y tautómeros individuales separados. Además, algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo.
- 50
- 55
- 60

Por claridad, los los compuestos de la invención incluían todos los isótopos de los átomos presentes en las fórmulas (I), (II) y (III) y cualquiera de los ejemplos o realizaciones divulgados en la presente memoria. Por ejemplo, H (o hidrógeno) representa cualquier forma isotópica de hidrógeno incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C representa cualquier forma isotópica de carbono incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O representa cualquier forma isotópica de oxígeno incluyendo ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O ; N representa cualquier forma isotópica de nitrógeno incluyendo ^{13}N , ^{14}N y ^{15}N ; P representa cualquier forma isotópica de fósforo incluyendo ^{31}P y ^{32}P ; S representa cualquier forma isotópica de azufre incluyendo ^{32}S y ^{35}S ; F representa cualquier forma isotópica de flúor incluyendo ^{19}F y ^{18}F ; Cl representa cualquier forma isotópica de cloro incluyendo ^{35}Cl , ^{37}Cl y ^{36}Cl ; y similares. En una realización preferida, los compuestos representados por las fórmulas (I), (II) y (III), y cualquiera de los ejemplos o realizaciones divulgados en la presente memoria, comprenden isótopos de los átomos de las mismas en su abundancia de origen natural. Sin embargo, en ciertos aspectos, es deseable enriquecer uno o más átomos en un isótopo particular que estaría normalmente presente en menor abundancia. Por ejemplo, ^1H estaría normalmente presente con más de un 99,98 % de abundancia; sin embargo, un compuesto de la invención puede enriquecerse en ^2H o ^3H en una o más posiciones donde esté presente H. En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (I) cuando, por ejemplo, se enriquece hidrógeno en el isótopo de deuterio, el símbolo "D" puede usarse para representar el enriquecimiento en deuterio. En una realización, cuando se enriquece un compuesto de la invención en un isótopo radiactivo, por ejemplo ^3H y ^{14}C , pueden ser útiles en ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Ha de entenderse que la invención abarca todas tales formas isotópicas que modulan la actividad de ATX.

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

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

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

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

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

Los efectos biológicos de un agente modulador de S1P varían dependiendo de si el compuesto tiene actividad agonista o antagonista de receptor de S1P. Los usos potenciales de un agente modulador de S1P incluyen, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero. Por ejemplo, la afección puede incluir asma, neuropatías inflamatorias, artritis, lupus eritematoso, psoriasis, una lesión por isquemia-reperfusión, un tumor sólido, una metástasis tumoral, una enfermedad asociada a la angiogénesis, una enfermedad vascular, una afección de dolor, una enfermedad vírica aguda o diabetes insulino dependiente y diabetes no insulino dependiente. La afección puede alterar el tráfico de linfocitos como procedimiento de tratamiento de dolor neuropático, dolor inducido por inflamación (p.ej., cuando están implicadas prostaglandinas) o tratamiento de patologías autoinmunitarias tales como uveítis, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, trastornos inflamatorios

crónicos, enfermedades intestinales inflamatorias (p.ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple y endoprótesis con elución de fármaco. Los usos adicionales pueden incluir el tratamiento de enfermedades degenerativas cerebrales, de enfermedades degenerativas cardíacas o de hepatitis C. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028 y WO 2006/072562. Se describe una clase de agonistas de receptor de SIP en la solicitud provisional de EE.UU. n° 60/956.111, presentada el 15 de agosto de 2007, y el documento PCT/US2008/073378, presentado el 15 de agosto de 2008. Véanse también la solicitud provisional de EE.UU. n° 61/231.539, presentada el 5 de agosto de 2009, y el documento PCT/US2010/44607, presentado el 5 de agosto de 2010. Véanse también la solicitud provisional de EE.UU. n° 61/440.254, presentada el 7 de febrero de 2011, y el documento PCT/US2012/23799, presentado el 6 de febrero de 2012.

10

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

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

Se ha mostrado que el LPA está implicado en el tráfico de linfocitos y ayuda a promover la entrada de linfocitos en los órganos linfoides secundarios (véase Kanda, y col., Nat. Immunology (2008), 9: 415-423). Por lo tanto, se espera que los compuestos divulgados sean útiles para alterar el tráfico de linfocitos como procedimiento para prolongar la supervivencia de aloinjertos, por ejemplo trasplantes que incluyen trasplantes de órgano sólido, el tratamiento de la enfermedad del injerto frente al hospedador, el trasplante de médula ósea y similares.

25 Un "agente modulador de ATX" hace referencia a un compuesto o composición que es capaz de inducir un cambio detectable en la actividad de ATX in vivo o in vitro (p.ej., al menos un 10 % de aumento o disminución de la actividad de ATX medida por un ensayo dado tal como los ensayos descritos en los ejemplos y conocidos en la materia). Un compuesto de la invención puede ser un agente modulador de ATX, es decir, puede modular la actividad de ATX. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser un inhibidor de ATX. El compuesto puede ser un agente modulador de ATX selectivo. Ser selectivo puede significar que el compuesto se une a ATX preferentemente cuando se expone a una variedad de copartícipes de unión potenciales. Los compuestos pueden tener una mayor afinidad por ATX en al menos 100 veces, en al menos 50 veces, en al menos 10 veces, en al menos 5 veces o en al menos 2 veces que por otros copartícipes de unión. La afinidad puede medirse, por ejemplo, como una constante de disociación (K_d), como una constante de inhibición (tal como CI_{50}) u otra medida; a condición de que se mida la afinidad de forma consistente entre ATX y los otros copartícipes de unión con los que se compara.

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

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

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

55 En algunas realizaciones, puede usarse un inhibidor de ATX de la presente invención para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno desmielinizante. Las enfermedades o trastornos desmielinizantes incluyen esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversa y neuritis óptica, lesión de médula espinal, apoplejía u otra isquemia, parálisis cerebral, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, daño nervioso debido a anemia perniciosa, leucoencefalopatía multifocal

60

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

- Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles como antagonistas del receptor cannabinoide CB₁. El antagonismo de CB₁ está asociado a una disminución del peso corporal y a una mejora de los perfiles lipídicos sanguíneos. El antagonismo de CB₁ podría estar concertado con la actividad de receptor de SIP, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de SIP.

- Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles para la inhibición de PLA₂ citosólica del grupo IVA (cPLA₂). La cPLA₂ cataliza la liberación de ácidos eicosanoicos (p.ej., ácido araquidónico). Los ácidos eicosanoicos se transforman en eicosanoides proinflamatorios tales como prostaglandinas y leucotrienos. Por tanto, los compuestos divulgados pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. Esta inhibición podría estar concertada con la actividad de receptor de SIP o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de SIP.
- Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles para la inhibición de la lípido cinasa de sustrato múltiple (MuLK). La MuLK se expresa en gran medida en muchas células tumorales humanas y por tanto su inhibición podría retardar el crecimiento o diseminación de tumores.

Trastornos neurológicos

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

- La punta distal de un axón o neurita en extensión puede incluir una región especializada conocida como el cono de crecimiento. Los conos de crecimiento pueden percibir el entorno local y pueden guiar el crecimiento axonal hacia una célula diana neuronal. Los conos de crecimiento pueden responder a señales ambientales, por ejemplo adhesividad de superficie, factores de crecimiento, neurotransmisores y campos eléctricos. Los conos de crecimiento pueden avanzar a una tasa de uno a dos milímetros al día. El cono de crecimiento puede explorar el área por delante del mismo y a cualquier lado mediante prolongaciones clasificadas como lamelipodios y filopodios. Cuando una prolongación entra en contacto con una superficie desfavorable, puede retirarse. Cuando una prolongación entra en contacto con una superficie de crecimiento favorable, puede seguir extendiéndose y guía el cono de crecimiento en esa dirección. Cuando el cono de crecimiento alcanza una célula diana apropiada, puede crearse una conexión sináptica.

- La función de las células nerviosas puede influirse por el contacto entre neuronas y otras células en su entorno inmediato (Rutishauser, y col., 1988, *Physiol. Rev.* 68: 819). Estas células pueden incluir células gliales especializadas, oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP), que pueden envainar el axón neuronal con mielina (Lemke, 1992, en *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., pág. 281, Sinauer). El LPA causa el colapso del cono de crecimiento neuronal y tiende a inhibir o revertir la diferenciación morfológica de muchas líneas celulares neuronales (véase Gendaszewska-Darmach, *Acta Biochimica Polonica* (2008), 55(2): 227-240).

- Las neuronas del SNC pueden tener el potencial inherente de regenerarse después de lesión, pero pueden inhibirse de hacerlo por proteínas inhibitoras presentes en la mielina (Brittis y col., 2001, *Neuron* 30: 11-14; Jones y col., 2002, *J. Neurosci.* 22: 2792-2803; Grimpe y col., 2002, *J. Neurosci.* 22: 3144-3160).

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

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

Existe la necesidad de moléculas y procedimientos para inhibir el colapso del cono de crecimiento mediado por NgR1 y la inhibición resultante del crecimiento de neurita. Adicionalmente, existe la necesidad de moléculas que aumenten la supervivencia neuronal y la regeneración axonal, particularmente para el tratamiento de enfermedades, 5 trastornos o lesiones que impliquen lesión axonal, muerte de células neuronales u oligodendrocíticas, desmielinización o dismielinización o se refieran en general al sistema nervioso.

Tales enfermedades, trastornos o lesiones pueden incluir, pero sin limitación, esclerosis múltiple (EM), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomiелitis (EPL), mielosis pontina central (CPM), 10 adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMZ), leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) y degeneración walleriana, neuritis óptica, miелitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión de médula espinal, lesión cerebral traumática, lesión posradiación, complicaciones neurológicas de quimioterapia, apoplejía, neuropatía óptica isquémica aguda, deficiencia de vitamina E, síndrome de deficiencia aislada de vitamina 15 E, AR, síndrome de Bassen-Kornzweig, síndrome de Marchiafava-Bignami, leucodistrofia metacromática, neuralgia del trigémino o parálisis de Bell. Entre estas enfermedades, la EM es la más extendida, afectando aproximadamente a 2,5 millones de personas en el mundo.

Pueden estar disponibles para EM diversos tratamientos modificadores de la enfermedad, incluyendo el uso de 20 corticosteroides y agentes inmunomoduladores tales como interferón beta o Tysabri®. Además, debido al papel clave de los oligodendrocitos y la remielinización en la EM, ha habido esfuerzos por desarrollar terapias para aumentar los números de oligodendrocitos o potenciar la mielinización. Véanse, p.ej.,Cohen y col., patente de EE.UU. nº 5.574.009;Chang y col., N. Engl. J. Med. 346: 165-73 (2002). Sin embargo, sigue habiendo una necesidad urgente de idear terapias adicionales para EM y otros trastornos de desmielinización y dismielinización.

25 Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede promover la mielinización o remielinización. Un procedimiento puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a células. Un procedimiento de promoción de la diferenciación de células progenitoras oligodendrocíticas puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal 30 farmacéuticamente aceptable del mismo, a células. Un procedimiento de tratamiento de esclerosis múltiple puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto.

Una serie de estudios han mostrado que la ATX se expresa en condiciones no patológicas, a lo largo del desarrollo, con altos niveles de expresión en el SNC entre otros tejidos. Se ha identificado el ARNm de ATX como altamente 35 regulado positivamente durante la diferenciación de oligodendrocitos, y la expresión de proteína ATX es también evidente en ODC en maduración, correlacionada temporalmente con el proceso de mielinización. Finalmente, en el cerebro adulto, se expresa ATX en células epiteliales secretoras, tales como de plexo coroideo, ciliares, pigmento del iris y células epiteliales del pigmento retinal, mientras que hay evidencia de expresión de ATX en células leptomeníngeas y células de los vasos del SNC. Véanse, por ejemplo,Fuss, B., y col., J Neurosci 17, 9095-9103 40 (1997);Kawagoe, H., y col. Genomics 30, 380-384 (1995);Lee, H.Y., y col. J Biol Chem 271, 24408- 24412 (1996);Narita, M., y col., J Biol Chem 269, 28235-28242 (1994);Bachner, D., y col., Mechanisms of Development 84, 121 -125 (1999);Awatramani, R., y col., Nat Genet 35, 70-75 (2003);Li, Y., y col., J Neurol Sci 193, 137-146 (2002);Dugas, J.C., y col., J Neurosci 26, 10967-10983 (2006);Fox, M.A., y col., Molecular and Cellular Neuroscience 27, 140- 150 (2004);Hoelzinger, D.B., y col., Neoplasia 7, 7-16 (2005) ySato, K., y col., J Neurochem 92, 904-914 45 (2005).

Aunque neuronas y astrocitos no parecen expresar ATX en condiciones fisiológicas, la ATX está altamente regulada positivamente en astrocitos después de lesión cerebral. Pueden inducirse dos marcas distintivas de la astrogliosis reactiva por el LPA mismo: la hipertrofia de astrocitos y la formación de fibras de tensión. Esto puede indicar un 50 bucle de autorregulación de activación astrocítica, en que los astrocitos regulan positivamente la enzima ATX generadora de LPA y se activan por su metabolito LPA, mientras que cantidades aumentadas del metabolito inhiben la actividad catalítica de ATX. Véanse, p.ej.,Savaskan, N.E., y col., Cell Mol Life Sci 64, 230-243 (2007);Ramakers, G.J, y Moolenaar, W.H., Exp Cell Res 245, 252-262 (1998) yvan Meeteren, L.A., y col., J Biol Chem 280, 21155-21161 (2005); cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad.

55 Se ha mostrado que los niveles de expresión de ATX son elevados en muestras de glioblastoma multiforme y se ha mostrado que la ATX acrecienta la invasividad de células transformadas con ras, una molécula de señalización clave que promueve la gliomagénesis. Se detectó también la expresión de ATX en tejidos de tumor primario de pacientes de neuroblastoma y la expresión inducida por ácido retinoico de ATX en células de neuroblastoma amplificadas por 60 N-myc.

Existe una evidencia significativa de señalización de ATX en procesos de desmielinización y en otras afecciones neurodegenerativas. Como se señala anteriormente, se ha reseñado que la adición de LPA a fibras de raíz dorsal en cultivo *ex vivo* causa desmielinización, mientras que la LPC no consigue causar una desmielinización significativa de fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin la adición posterior de ATX recombinante al cultivo. La adición de ATX recombinante causaba una desmielinización significativa a niveles equivalentes a LPA, presuntamente debido a la conversión de LPC en LPA mediante la actividad enzimática de ATX. Además, la desmielinización inducida por lesión se atenúa en aproximadamente un 50 % en ratones *atx*^{+/-} frente a sus contrapartidas de tipo silvestre (Nagai, y col., Molecular Pain (2010), 6: 78).

Se encontró que los niveles de proteína ATX estaban desregulados en un modelo animal de EM (encefalitis autoinmunitaria experimental; EAE) al inicio de los síntomas clínicos. Véanse, p.ej., Hoelzinger, D.B., y col. Neoplasia 7, 7-16 (2005); Nam, S.W., y col., Oncogene 19, 241-247 (2000); Kawagoe, H., y col., Cancer Res 57, 2516-2521 (1997); Dufner-Beattie, J., y col., Mol Carcinog 30, 181-189 (2001); Umemura, K., y col., Neuroscience Letters 400, 97-100 (2006) y Fuss, B., y col., J Neurosci 17, 9095-9103 (1997). Además, se ha detectado una expresión significativa de ATX en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que padecen esclerosis múltiple (EM), de la que carecen completamente las muestras de control, sugiriendo un papel de la ATX en el mantenimiento de la homeostasia del líquido cefalorraquídeo durante afecciones patológicas/desmielinizantes. Hammack, B.N., y col. Proteomic analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Mult Scler 10, 245-260 (2004) y Dennis, J., y col., J Neurosci Res 82, 737-742 (2005).

De forma interesante, se ha encontrado que la expresión de ARNm de ATX era elevada en la corteza frontal de pacientes de demencia de tipo Alzheimer, indicando una potencial implicación de la señalización de ATX en enfermedades neurodegenerativas. Los receptores de LPA están enriquecidos en el SNC y sus patrones de expresión sugieren su potencial implicación en procesos de desarrollo incluyendo neurogénesis, migración neuronal, extensión axonal y mielinización. Señaladamente, solo dos receptores tienen la misma expresión espaciotemporal que ATX en el SNC (Contos, J.J., y col., Mol Cell Biol 22, 6921-6929 (2002); Jaillard, C., y col., Edg8/S1 P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. J Neurosci 25, 1459-1469 (2005) y Saba, J.D. Journal of cellular biochemistry 92, 967-992 (2004)). LPA_i y SIP₅ son específicos de ODC y su expresión se correlaciona en gran medida con el proceso de mielinización. LPA₁ se expresa de forma restringida en los neuroblastos de la zona ventricular neuroproliferativa (VZ) de la corteza en desarrollo, en el bulbo olfatorio dorsal, a lo largo de las células piales de origen en cresta neural y en tejido óseo facial en desarrollo. Se observa expresión durante E11-E18, correspondiente a un periodo de tiempo durante el cual aparece neurogénesis. La expresión de LPA₁ es indetectable en la VZ después de este punto, para reaparecer durante la primera semana posnatal en las ODC. De forma notable, las células de Schwann (las células mielinizantes del sistema nervioso periférico; SNP) expresan altos niveles de LPA₁ tempranamente en el desarrollo y persistentemente a lo largo de la vida, sugiriendo una influencia del LPA sobre los procesos de mielinización (Weiner, J.A. y Chun, J., Proc Natl Acad Sci U S A 96, 5233-5238 (1999)).

Los datos anteriores apoyan fuertemente un papel crítico para la señalización de ATX y LPA en el desarrollo neuronal, la diferenciación y mielinización oligodendrocítica, así como posiblemente en la autorregulación de la activación astrocítica. Además, la regulación de ATX y por tanto la producción de LPA en sitios locales de lesión del SNC, inflamatorios o autoinmunitarios, podría contribuir a la homeostasia de tejido mediante los numerosos efectos del LPA. Como la desmielinización y la homeostasia desreguladas del líquido cefalorraquídeo son las marcas distintivas de la esclerosis múltiple, parece muy probable un papel de la señalización de ATX y LPA en la patofisiología de esclerosis múltiple.

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

Mediación del dolor

El dolor experimentado por mamíferos puede dividirse en dos categorías principales: dolor agudo (o nociceptivo) y dolor crónico, que puede subdividirse en dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático crónico. El dolor agudo es una respuesta a estímulos que causan lesión de tejido y es una señal para apartarse del estímulo para minimizar la

lesión de tejido. El dolor crónico, por otro lado, no tiene una función biológica y se desarrolla como resultado de la inflamación causada por lesión de tejido (dolor inflamatorio) o por lesión del sistema nervioso tal como desmielinización (dolor neuropático). El dolor crónico se caracteriza generalmente por un dolor persistente independiente de estímulos o por una percepción de dolor anormal desencadenada por estímulos inocuos.

5 Se ha encontrado que el LPA es un mediador tanto de dolor inflamatorio como de dolor neuropático. El canal receptor de potencial transitorio TRPV 1 es conocido por ser el origen del dolor inflamatorio. Se ha mostrado que el LPA activa directamente el TRPV1, creando así estímulos dolorosos al unirse a su extremo C intracelular (Tigyi, Nature Chemical Biology (enero de 2012), 8: 22-23).

10 Se ha mostrado también que el LPA desempeña un papel en el dolor neuropático. Por ejemplo, se ha mostrado que la lesión del nervio ciático induce desmielinización, regulación negativa de la glicoproteína asociada a mielina (MAG) y daño del reparto en células de Schwann de haces de Remak que contienen fibras C en el nervio ciático y la raíz dorsal. Sin embargo, la desmielinización, regulación negativa de MAG y daño del haz de Remak en la raíz dorsal se
15 anulaban en ratones deficientes de receptor de LPA₁ (Lpar1^{-/-}) (Nagai, y col., Molecular Pain (2010), 6:78).

Por tanto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de dolor crónico tal como dolor inflamatorio y dolor neuropático en mamíferos.

20 Artritis reumatoide (AR)

Los estudios en modelos humanos y animales de AR sugieren que la ATX desempeña un papel en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Por ejemplo, se detectó una expresión aumentada de ARNm de ATX en fibroblastos sinoviales (FS) de modelos animales de AR durante la elaboración de perfiles de expresión diferencial, y se mostró
25 que los FS de AR humanos expresan ARNm tanto de ATX como de LPAR (Aidinis, V., y col., PLoS genetics 1, e48 (2005); Zhao, C, y col., Molecular pharmacology 73, 587-600 (2008)). La ATX se sobreexpresa en FS activados en articulaciones artríticas, tanto en modelos animales como en pacientes humanos (véase el documento WO 2011/151461). Se ha mostrado que la expresión de ATX se induce por TNF, el factor proinflamatorio principal que activa la AR.

30 Se valoró el desarrollo de la enfermedad en modelos animales bien establecidos de AR. Cuando se eliminó condicionalmente la expresión de ATX específicamente en FS, la falta de expresión de ATX en las articulaciones dio como resultado una inflamación e hiperplasia sinovial marcadamente disminuidas. Esto sugería una implicación activa del eje ATX-LPA en la patogénesis de la enfermedad. Se obtuvieron también resultados similares con la
35 inhibición farmacológica de la actividad enzimática de ATX y la señalización de LPA. Una serie de experimentos ex vivo en FS primarios reveló que la ATX, mediante la producción de LPA, estimula reorganizaciones del citoesqueleto de actina, la proliferación y migración a la matriz extracelular (MEC) así como la secreción de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz (MMP). Además, se ha mostrado que el efecto de LPA es sinérgico con TNF y dependiente de la activación de las rutas de señalización celular de MAPK. Véase, p.ej., Armaka, M., y
40 col., The Journal of experimental medicine 205, 331-337 (2008).

En una realización, un procedimiento de tratamiento de un individuo con AR o un individuo con riesgo de padecer la misma comprende administrar a dicho individuo un agente modulador de SIP y/o un agente modulador de ATX de la invención junto con un anticuerpo anti-TNF para uso en el tratamiento de AR. Son ejemplos de anticuerpos anti-TNF
45 adecuados adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab (Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. oct. de 2009; 5(10): 578-82).

Fibrosis pulmonar

50 Las evidencias sugieren también un papel para la ATX en la fibrosis pulmonar. Los ratones que carecen del receptor 1 (LPAR1) de ácido lisofosfatídico (LPA) estaban protegidos de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM) y su mortalidad, sugiriendo un papel principal del LPA en la patofisiología de la enfermedad. La mayoría del LPA en circulación se produce por la actividad fosfolipasa D de la autotaxina (ATX) y la hidrólisis de lisofosfatidilcolina (LPC). Se ha reseñado previamente la expresión aumentada de ATX en el epitelio hiperplásico de pulmones fibróticos de
55 pacientes humanos y modelos animales.

Por lo tanto, se teorizó que la inhibición genética o farmacológica de la actividad de ATX reduciría los niveles de LPA locales o en circulación y por ello atenuaría la patogénesis de la enfermedad.

60 Cáncer de pulmón

Se ha detectado una expresión de ATX aumentada en un gran número de malignidades, incluyendo carcinomas de células mamarias, tiroideas, hepatocelulares y renales, glioblastoma y neuroblastoma, así como CPNM. Sorprendentemente, se ha mostrado que la sobreexpresión de ATX induce la carcinogénesis mamaria espontánea.

- 5 En conformidad, la sobreexpresión de ATX in vitro en diversos tipos celulares promueve la proliferación y metástasis, mientras que inhibe la apoptosis. Las acciones del LPA son concordantes con las "marcas distintivas del cáncer", indicando un papel para el LPA en la iniciación o progresión de enfermedad maligna. Es más, los niveles de LPA aumentan significativamente en efusiones malignas, y sus receptores se expresan aberrantemente en varios cánceres humanos.

10

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

15 1582, 240-250 (2002).

En casos en que un compuesto de la invención pueda ser suficientemente básico o ácido para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, puede ser apropiada la preparación y administración de los compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales de

20 adición de ácido orgánicas formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato o α -glicerofosfato. Pueden formarse también sales inorgánicas, incluyendo sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables puede obtenerse usando procedimientos estándares bien conocidos en la materia, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado, procurando un anión fisiológicamente aceptable. Pueden elaborarse también sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

- 30 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas pueden incluir, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil sustituido)aminas, tri(alquil sustituido)aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil sustituido)aminas, tri(alquenil sustituido)aminas, 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 diaminas y triaminas mixtas, donde al menos dos de los sustituyentes en la amina pueden ser diferentes y pueden ser alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo y similares. Pueden estar también incluidas aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno de amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarílico. Los ejemplos no limitantes de aminas pueden incluir isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina o N-etilpiperidina, y similares. Pueden ser útiles otros derivados de ácido carboxílico, por ejemplo amidas de ácido carboxílico, incluyendo carboxamidas, alquilcarboxamidas inferiores o dialquilcarboxamidas y similares.

50

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más particularmente, tales compuestos pueden formularse como composiciones farmacéuticas usando portadores, cargas, agentes solubilizantes y estabilizantes estándares farmacéuticamente aceptables conocidos por los especialistas en la materia. Por ejemplo, se usa una composición farmacéutica que incluye un

55 compuesto de la invención, o una sal, análogo, derivado o modificación del mismo, como se describe en la presente memoria, para administrar el compuesto apropiado a un sujeto.

- Los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son útiles para tratar una enfermedad o trastorno asociado a la actividad mediada por el receptor de S1P y/o a la actividad de ATX. En una
- 60 realización, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto necesitado de ello. En otra realización, se administra una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto necesitado de ello.

5

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

La dosis de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un sujeto puede ser menor de 10 μ g, menor de 25 μ g, menor de 50 μ g, menor de 75 μ g, menor de 0,10 mg, menor de 0,25 mg, menor de 0,5 mg, menor de 1 mg, menor de 2,5 mg, menor de 5 mg, menor de 10 mg, menor de 15 mg, menor de 20 mg, menor de 50 mg, menor de 75 mg, menor de 100 mg o menor de 500 mg.

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

45

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

50

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

55

La duración entre administraciones sucesivas puede ser menor de 30 segundos, menor de 1 minuto, de aproximadamente 1 minuto, entre 1 minuto y 5 minutos, entre 5 minutos y 10 minutos, entre 10 minutos y 20 minutos, entre 20 minutos y 30 minutos, entre 30 minutos y 1 hora, entre 1 hora y 3 horas, entre 3 horas y 6 horas, entre 6 horas y 12 horas, entre 12 horas y 24 horas, entre 24 horas y 48 horas, entre 48 horas y 72 horas, entre 72

60

horas y 1 semana o entre 1 semana y 2 semanas.

- Administrar un inhibidor o compuesto a células puede incluir células de un sistema o modelo in vitro o in vivo. Las células pueden ser parte de una línea celular. La línea celular puede ser una línea celular primaria o secundaria. La
- 5 línea celular puede ser una línea celular inmortal. Las células pueden romperse y estar en forma de un lisado celular. Las células pueden ser parte un organismo vivo, es decir un sujeto, por ejemplo un mamífero. Un mamífero puede incluir una rata, un ratón, un jerbo, un hámster, un conejo o un ser humano. El ser humano puede ser un sujeto o un paciente.
- 10 Un procedimiento puede incluir además monitorizar una propiedad de una muestra o un sujeto. Puede retirarse una muestra de un sujeto. Por ejemplo, una muestra puede incluir una muestra de células o un tejido de un sujeto. Una muestra puede incluir sangre, plasma o tejido neuronal, incluyendo neuronas o células gliales. Una muestra puede permanecer también en el sujeto. Por ejemplo, una muestra puede ser tejido o células que se observan en el
- 15 paciente.
- Un procedimiento puede incluir además proporcionar células de control no tratadas, muestra o sujeto y medir una propiedad de una muestra de las células de control no tratadas, muestra o sujeto.
- Una propiedad puede incluir la presencia o ausencia de una molécula, la concentración de una molécula, por
- 20 ejemplo proteína básica de mielina, glicoproteína asociada a mielina o glicoproteína oligodendrocítica de mielina. En algunas realizaciones, determinar la presencia de una molécula puede incluir determinar la concentración de la molécula, determinar la pureza de la molécula o determinar la cantidad de la molécula.
- Una propiedad puede ser la conductividad de un tejido o célula. Una propiedad puede ser una emisión, por ejemplo
- 25 radiación electromagnética.
- Monitorizar una propiedad puede incluir observar la propiedad de la muestra o sujeto solos. Monitorizar una propiedad puede incluir monitorizar la propiedad antes de administrar a la muestra o sujeto un compuesto de la invención. Monitorizar una propiedad puede incluir monitorizar la propiedad después de administrar a la muestra o
- 30 sujeto un compuesto. Monitorizar una propiedad puede incluir monitorizar la propiedad después de administrar a la muestra o sujeto una concentración conocida de un compuesto.
- Monitorizar una propiedad de una muestra o sujeto puede incluir observar la propiedad a través de un microscopio. Monitorizar una propiedad de la composición puede incluir medir la propiedad usando un microscopio. Monitorizar
- 35 una propiedad de la composición puede incluir monitorizar la propiedad usando fotografía fija o películas. La fotografía o películas pueden ser en medio de película o formato digital. Monitorizar una propiedad puede incluir hacer una exploración, por ejemplo una exploración de IRM o TAC.
- Promover la mielinización, remielinización o diferenciación de células progenitoras oligodendrocíticas puede prevenir
- 40 o puede tratar una afección patológica o síntoma en un mamífero. Una serie de enfermedades o trastornos implican la desmielinización del sistema nervioso central o periférico, que puede aparecer por una serie de razones tales como disfunción inmunitaria como en esclerosis múltiple, encefalomielitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversa y neuritis óptica; desmielinización debida a lesión como lesión de médula espinal, lesión cerebral traumática, apoplejía, neuropatía óptica isquémica aguda u otra
- 45 isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (p.ej., neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión nerviosa), lesión posradiación y mielínolisis central pontina (MCP); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistrofia
- 50 metacromática (LDM), adrenoleucodistrofia y daño nervioso debido a anemia perniciosa; infección vírica tal como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad de Lyme o tabes dorsal debido a sífilis no tratada; exposición a productos tóxicos debido a alcoholismo crónico (que es una posible causa de la enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia o exposición a productos químicos tales como organofosforados; o deficiencias dietéticas tales como deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina E y deficiencia de cobre. Algunos
- 55 trastornos desmielinizantes pueden tener causas desconocidas o múltiples tales como neuralgia del trigémino, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Además, la desmielinización puede contribuir al dolor neuropático. Se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de trastornos de desmielinización.
- 60 Puesto que el LPA es un factor proinflamatorio que reduce la cantidad de LPA producida al inhibir ATX, es útil para

tratar trastornos inflamatorios tales como asma, alergias, artritis, neuropatías inflamatorias, rechazo de trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, una afección inflamatoria intestinal y diabetes.

Se ha mostrado que el LPA está implicado en la curación de heridas y estimula la proliferación y migración de células endoteliales que promueven procesos tales como la angiogénesis. Sin embargo, estos mismos procesos, cuando están desregulados, pueden promover el crecimiento y metástasis tumorales, y se cree que el LPA contribuye al desarrollo, progresión y metástasis de varios tipos de cáncer incluyendo cánceres de ovario, próstata, melanoma, mama, cabeza y cuello (véase Gendaszewska-Darmach, Acta Biochimica Polonica (2008), 55(2): 227-240). Además, puesto que la ATX está localizada fuera de la célula en circulación, se espera que los inhibidores de ATX sean del máximo beneficio fuera de la célula. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de ATX sean útiles en el tratamiento de cáncer, particularmente cánceres multifarmacoresistentes (MDR), donde los mecanismos de flujo de salida del fármaco son el contribuyente mayor a la farmacoresistencia.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en forma de una composición farmacéutica y se administra a un hospedador mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, p.ej. oral o parenteral, como gotas oculares, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea. Además, el término "administrar" o "administrando" abarca suministrar un compuesto de la invención en forma de profármaco que en el cuerpo del mamífero se convierte en o se metaboliza a un compuesto de la invención. En una realización, se administra un compuesto de la invención en forma no de profármaco. En otra realización, se administra el compuesto en forma de un profármaco que se metaboliza a un compuesto de la invención en el cuerpo de un mamífero.

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

Los comprimidos, pastillas para chupar, píldoras, cápsulas y similares pueden incluir lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; pueden añadirse un lubricante tal como estearato de magnesio o un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metilparabenos o propilparabenos como conservantes, un tinte y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse a preparaciones y dispositivos de liberación mantenida.

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

Las formas de dosificación farmacéuticas ejemplares para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación definitiva debería ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o

- medio de dispersión líquida que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales o ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La
- 5 prevención de la acción de los microorganismos puede causarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico o timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede causarse por el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio o gelatina.
- 10 Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida al disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación pueden ser técnicas de secado a vacío y liofilización, que pueden
- 15 facilitar un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.
- Para administración tópica, puede aplicarse un compuesto de la invención en forma pura, p.ej. cuando son líquidos. Sin embargo, puede ser generalmente deseable administrarlos a la piel en forma de composiciones o formulaciones,
- 20 en combinación con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.
- Los portadores sólidos ejemplares pueden incluir sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o combinaciones de agua-alcohol/glicol, en que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles
- 25 efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse con almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendajes y otros apósitos o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.
- 30 Pueden emplearse también espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales o ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con portadores líquidos para formar pastas extensibles, geles, pomadas, jabones y similares, para aplicación directamente a la piel del usuario.
- Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para suministrar un compuesto de la
- 35 invención a la piel son conocidas en la materia; por ejemplo, véanse Jacquet y col. (pat. de EE.UU. nº 4.608.392), Geria (pat. de EE.UU. nº 4.992.478), Smith y col. (pat. de EE.UU. nº 4.559.157) yWortzman (pat. de EE.UU. nº 4.820.508).
- Las dosificaciones útiles de los compuestos de la invención pueden determinarse comparando su actividad in vitro y
- 40 la actividad in vivo en modelos animales. Los procedimientos para la extrapolación de dosificaciones efectivas en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la materia, por ejemplo, véase la pat. de EE.UU. nº 4.938.949.
- Generalmente, la concentración de un compuesto o compuestos de la invención en una composición líquida, tal
- 45 como una loción, puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5-10 % en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o polvo puede ser de aproximadamente 0,1-5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5-2,5 % en peso, basada en el peso total de la composición.
- 50 La cantidad de compuesto, o una sal activa o derivado del mismo, requerida para uso en el tratamiento puede variar no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y condición del paciente, y en última instancia puede estar a discreción del médico o facultativo clínico a cargo. Sin embargo, en general una dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día.
- 55 El compuesto puede administrarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de 0,01 a 10 mg o de 0,05 a 1 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, puede ser adecuada una dosis de 5 mg/kg o menos.
- 60 El ingrediente activo puede administrarse para conseguir una concentración plasmática máxima del compuesto

activo. La concentración plasmática máxima deseada puede ser de aproximadamente 0,5 μM a aproximadamente 75 μM , preferiblemente de aproximadamente 1 μM a 50 μM , o de aproximadamente 2 μM a aproximadamente 30 μM . Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución al 0,05 al 5 % del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrarse por vía oral en forma de bolo que contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg del ingrediente activo.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La subdosis misma puede dividirse adicionalmente, p.ej. en una serie de administraciones libremente espaciadas discretas, tales como múltiples inhalaciones de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

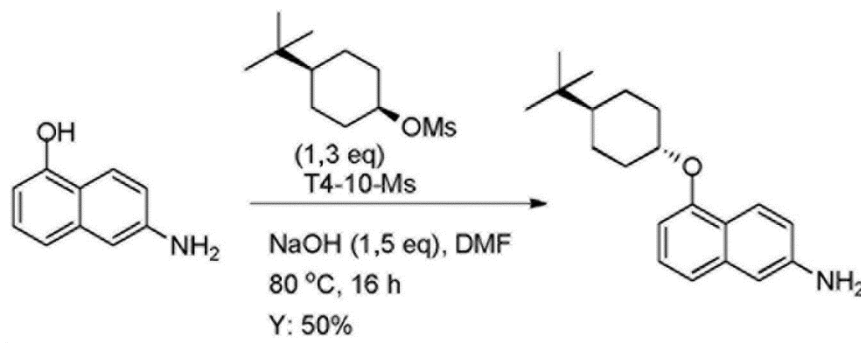
El procedimiento divulgado puede incluir un kit que comprende un compuesto de la invención y material de instrucciones que puede describir la administración del compuesto o una composición que comprende el compuesto a una célula o un sujeto. Debería considerarse que esto incluye otras realizaciones de kits que son conocidos por los especialistas en la materia, tales como un kit que comprende un disolvente (preferiblemente estéril) para disolver o suspender el compuesto o composición previamente a la administración del compuesto o composición a una célula o un sujeto. Preferiblemente, el sujeto puede ser un ser humano.

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

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Ácido 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

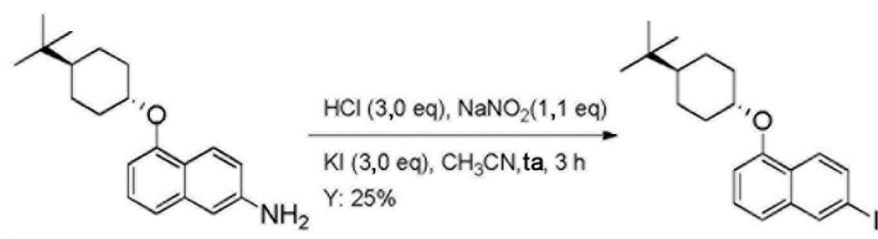
Etapas 1: 5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-amina



Se añadieron metanosulfonato de cis-4-(terc-butil)ciclohexilo (3,04 g, 13 mmol, 1,3 eq) y NaOH (0,60 g, 15 mmol, 1,5 eq) a una solución de 6-aminonaftalen1-ol (1,59 g, 10 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, se diluyó la mezcla con salmuera (50 ml) y se extrajo con AcOEt (60 ml x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por placa de gel de sílice (AcOEt/éter de petróleo= 1:10), dando 5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-amina en forma de un aceite marrón (1,48 g, R: 50 %).

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (dd, J=2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,00 (a, 2H), 2,31-2,78 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,65-1,11 (m, 3H), 0,89 (s, 9H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 298,1.

Etapas 2: 1-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)-6-yodonaftaleno

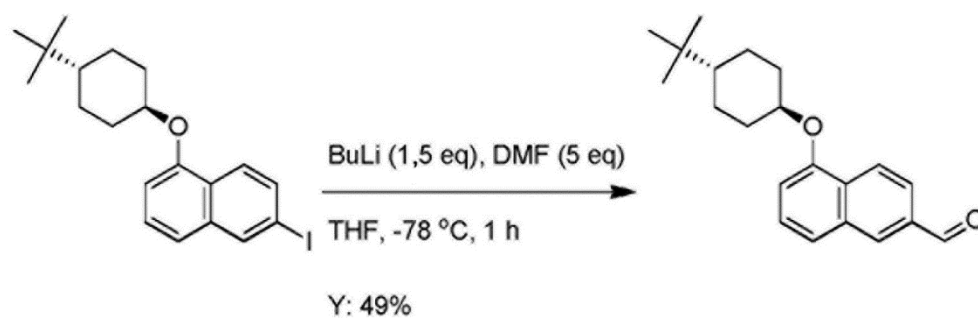


Se añadió HCl 1 N (9 ml, 9 mmol, 3,0 eq) a una solución de 5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-amina (900 mg, 3,03 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (50 ml) a 0 °C. Se añadió entonces una solución de NaNO₂ (228 mg, 3,3 mmol, 1,1 eq) en 10 ml de agua. Después de agitar a 0 °C durante 0,5 h, se añadió KI (1,5 g, 9,0 mmol, 3,0 eq). Se agitó la mezcla a ta durante otras 3 h y se diluyó con salmuera (50 ml). Se extrajo la mezcla con AcOEt (80 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo), dando 1-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-6-yodonaftaleno en forma de un aceite marrón (310 mg, R: 25 %).

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,05-0,98 (m, 3H), 0,80 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 409,1.

Etapa 3: 5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído

15

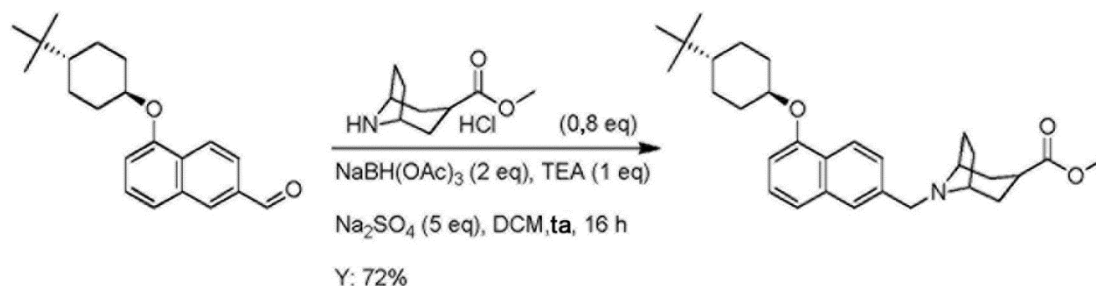


Se añadió n-BuLi (0,38 ml, 2 M en hexano, 1,5 eq) a una solución de 1-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-6-yodonaftaleno (200 mg, 0,49 mmol) en THF seco (5 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió DMF seca (180 mg, 2,5 mmol, 5,0 eq) por una jeringa. Se permitió calentar la reacción a -20 °C y se agitó durante 30 min. Se inactivó la reacción con NH₄Cl ac. sat. (10 ml) y se extrajo con AcOEt (10 ml x 2). Se secaron y concentraron los productos orgánicos combinados. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo), dando el compuesto 5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (80 mg, R: 49 %) en forma de un sólido blanco.

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,16 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,28 (s, J=1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,02 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 3H), 0,90 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 311,2.

Etapa 4: 8-((5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo

30

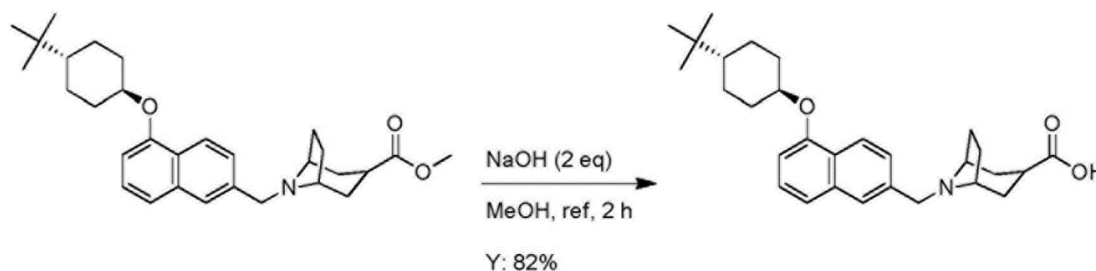


Se agitó a ta durante 16 h una mezcla de 5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (93 mg, 0,3 mmol), clorhidrato de 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3- carboxilato de metilo (75 mg, 0,24 mmol, 0,8 eq), TEA (30 mg, 0,3 mmol, 1 eq), Na₂SO₄ (210 mg, 1,5 mmol, 5 eq) y NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,6 mmol, 2 eq) en DCM (5 ml). Se repartió la mezcla entre agua (50 ml) y AcOEt (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, dando 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco (100 mg, R: 72 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,33 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 6,92 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 4,34-4,29 (m, 3H), 3,94-3,93 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,48-2,28 (m, 6H), 2,00-1,86 (m, 6H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,22-1,12 (m, 3H), 0,90 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 464,3

Etapas 5: Ácido 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

15



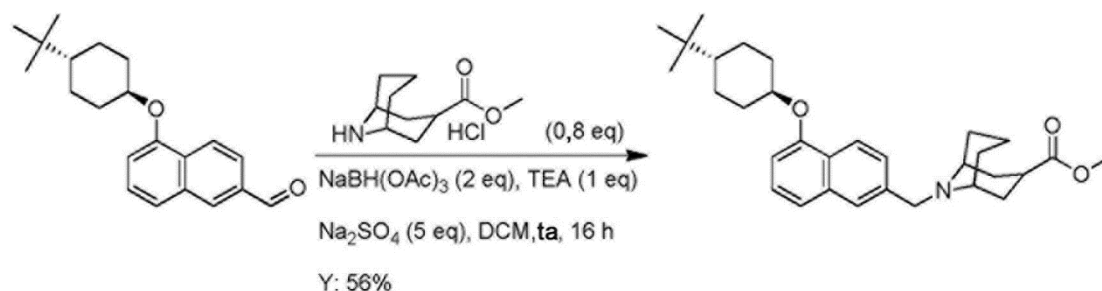
Se añadió NaOH (17 mg, 0,43 mmol, 2,0 eq) a una solución de 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a ta, se concentró la mezcla y se acidificó el residuo a pH= 6 con HCl 1 N. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con agua. Después de secar a vacío, se obtuvo ácido 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico en forma de un sólido blanco (80 mg, R: 82 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,34 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,06(t, J=4,4 Hz, 1H), 4,46-4,36 (m, 3H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 5H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,33-1,14 (m, 4H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 450,0, HPLC: 100,00 %- 100,00 %.

Ejemplo 2: Ácido 9-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

30

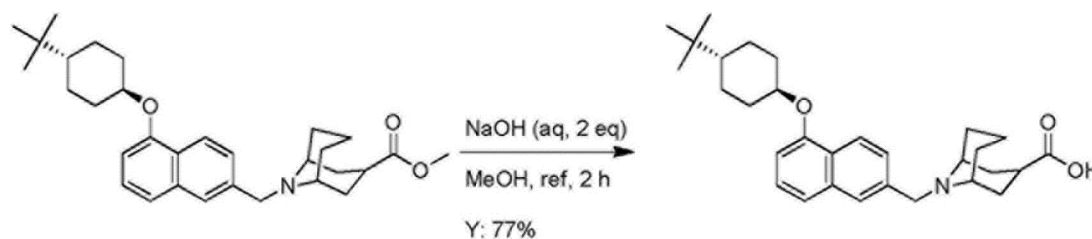
Etapas 1: 9-((5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo



Se obtuvo 9-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en la síntesis de 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo, 80 mg, R: 56 %. ESI-MS (M+H)⁺: 478,3.

Etapas 2: Ácido 9-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

10

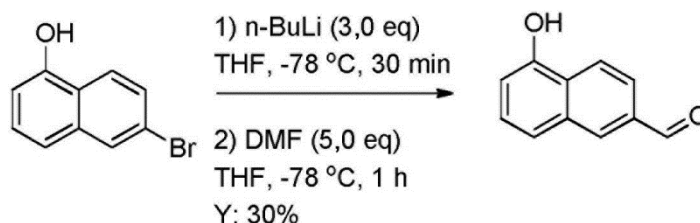


Se obtuvo ácido 9-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en la síntesis de ácido 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo, 55 mg, R: 77 %.

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,47-7,46 (m, 2H), 7,04 (t, J=4,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 6H), 2,15-2,08 (m, 3H), 1,96-1,75 (m, 5H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,33-1,14 (m, 3H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 464,0.

20 Ejemplo 3: Ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico

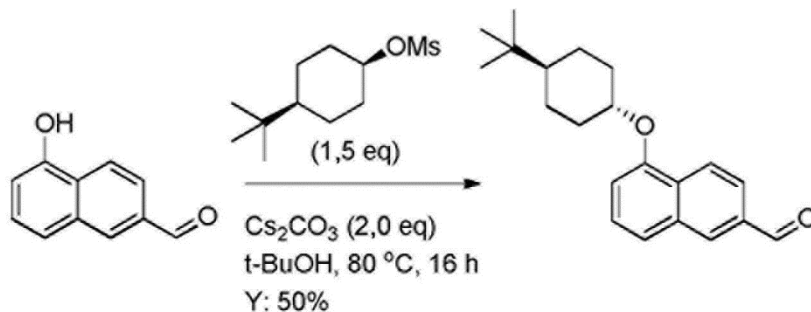
Etapas 1: 5-Hidroxi-2-naftaldehído



25

Se obtuvo 5-hidroxi-2-naftaldehído siguiendo el mismo procedimiento que en la síntesis de 5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído en forma de un sólido amarillo, 600 mg, R: 30 %.

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 10,17 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 7,95 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 5,50 (s a, 1H); ESI-MS (M+H)⁺: 173,1.

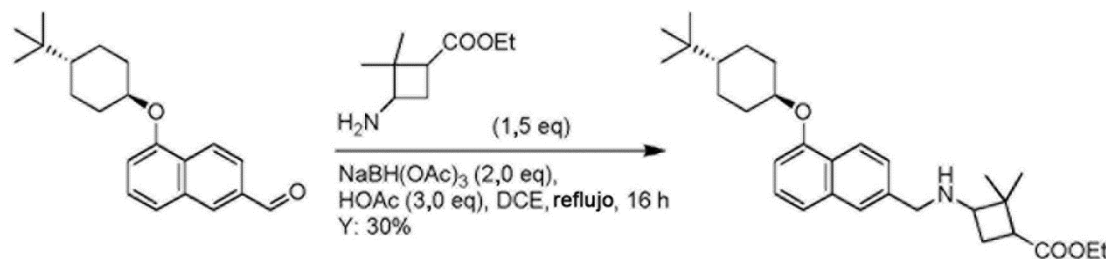
Etapas 2: 5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído

5

Se calentó a 80 °C durante 16 h una mezcla de 5-hidroxi-2-naftaldehído (340 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq), metanosulfonato de *cis*-4-terc-butilciclohexilo (700 mg, 3,0 mmol, 1,5 eq) y Cs_2CO_3 (1,30 g, 4,0 mmol, 2,0 eq) en t-BuOH (5 ml) y se enfrió a ta. Se repartió la mezcla entre AcOEt (20 ml) y agua (20 ml). Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo por pre-TLC (éter de petróleo/AcOEt= 20:1), dando 5-((trans-4-(terc-

10 butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (300 mg, R: 50 %) en forma de un aceite amarillo.
 RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,16 (s, 1H), 8,38 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,21-1,13 (m, 3H), 0,90 (s, 9H); ESI-MS ($\text{M}+\text{Na}^+$): 333,2.

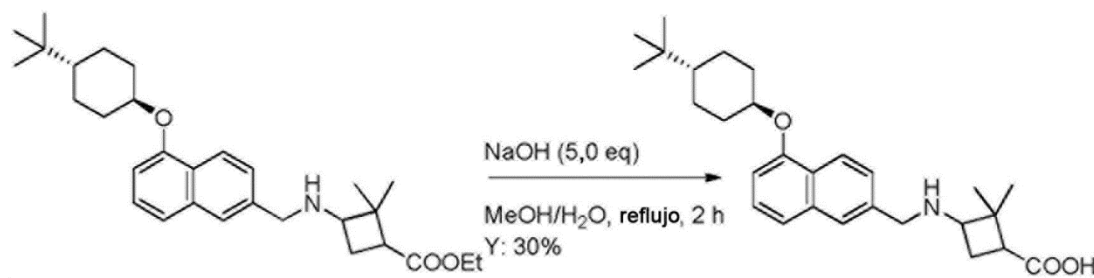
15 **Etapas 3: 3-(((5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de etilo**



20 Se calentó a reflujo durante 16 h una mezcla de 5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (62 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq), 3-amino-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de etilo (50 mg, 0,3 mmol, 1,5 eq), AcOH (36 mg, 0,6 mmol, 3,0 eq) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (85 mg, 0,4 mmol, 2,0 eq) en DCM (3 ml). Se repartió la mezcla entre agua (20 ml) y AcOEt (20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml) y se concentró, dando un producto bruto que se purificó por pre-TLC (éter de petróleo/AcOEt= 2:1) dando 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-

25 dimetilciclobutanocarboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (30 mg, R: 30 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 466,4.

Etapas 4: Ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico



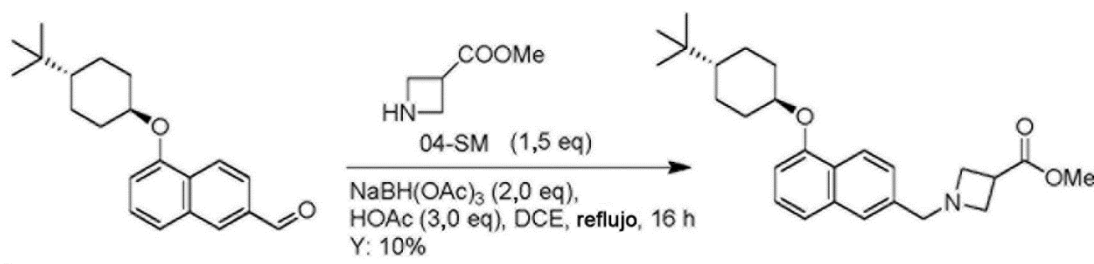
Se añadió NaOH (16 mg, 0,40 mmol, 5,0 eq) a una solución de 3-(((5-((trans-4-(tert-butyl)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilclobutanocarboxilato de etilo (30 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq) en MeOH/H₂O (4:1, 2 ml). Se calentó la mezcla a refluxo durante 2 h. Después de enfriar a ta, se concentró la mezcla y se ajustó el residuo a pH=6 con HCl 1 N. Se purificó el sólido por pre-HPLC (ACN y H₂O como fase móvil), dando ácido 3-(((5-((trans-4-(tert-butyl)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (8 mg, R: 30 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (dd, J= 1,6Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,09 (AB, 2H), 3,17 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,44 (t, J=7,6 Hz, 1H), 2,28-2,19 (m, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,20-1,10 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,81 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 438,3.

Ejemplo 4: Ácido 1-(((5-((trans-4-(tert-butyl)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

15

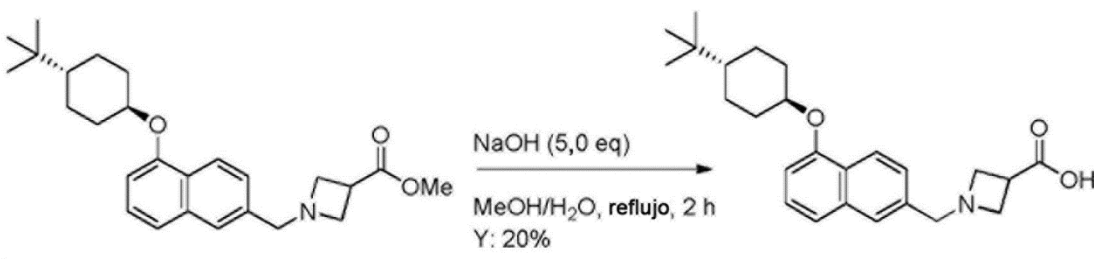
Etapa 1: 1-(((5-((trans-4-(tert-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo



Se obtuvo 1-(((5-((trans-4-(tert-butyl)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 3-(((5-((trans-4-(tert-butyl)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilclobutanocarboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (10 mg, R: 10 %). ESI-MS (M+H)⁺: 410,3.

Etapa 2: Ácido 1-(((5-((trans-4-(tert-butyl)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

25



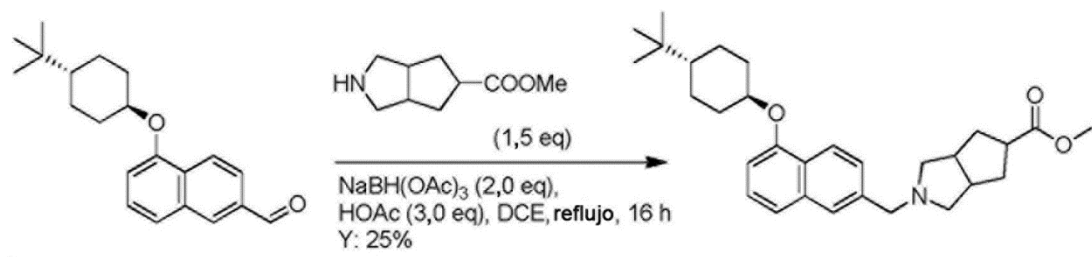
Se obtuvo ácido 1-(((5-((trans-4-(tert-butyl)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(tert-butyl)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilclobutanocarboxílico en forma de un aceite amarillo (4 mg, R: 20 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,16 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34-7,32 (m, 3H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 3H), 4,00-3,98 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,20-1,05 (m, 3H), 0,82 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 396,1.

5 Ejemplo 5: Ácido 2-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxílico

Etapas 1: 2-((5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxilato de metilo

10



Se obtuvo 2-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 3-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (30 mg, R: 25 %). ESI-MS (M+H)⁺: 464,4.

15

Etapas 2: Ácido 2-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxílico



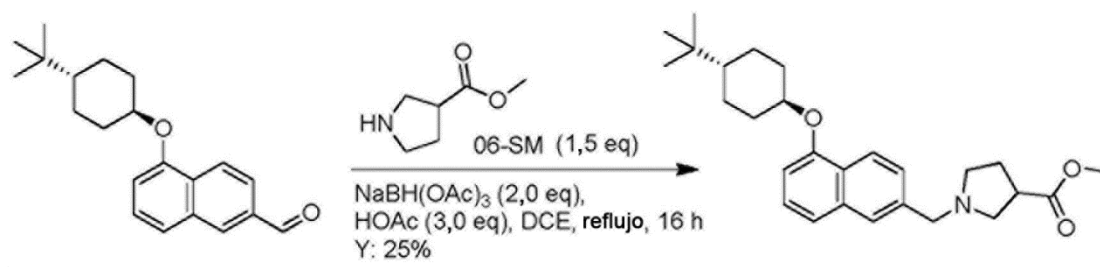
20

Se obtuvo ácido 2-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido amarillo (10 mg, R: 30 %).

25 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,10 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 1,6 Hz, 6,4 Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,78-2,54 (m, 7H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,19-1,00 (m, 3H), 0,81 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 450,3.

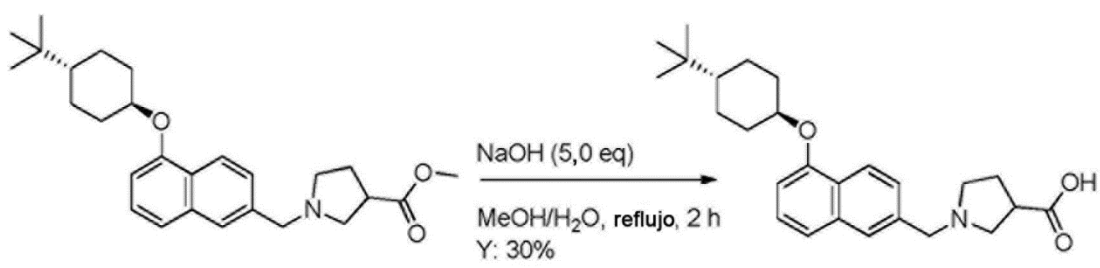
30 Ejemplo 6: Ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

Etapas 1: 1-((5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



Se obtuvo 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (20 mg, R: 25 %). ESI-MS ($M+H$)⁺: 424,4.

Etapla 2: Ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



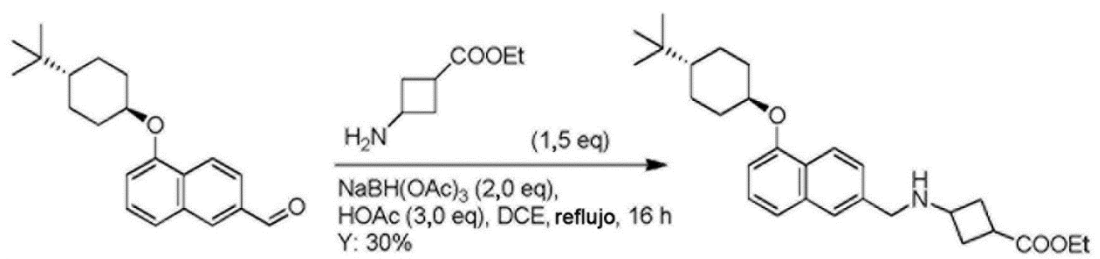
10

Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un aceite amarillo (6 mg, R: 30 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,15 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,31 (m, 2H), 6,89-6,87 (m, 1H), 4,31-4,15 (m, 3H), 3,22-3,20 (m, 2H), 3,10-3,06 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,20-1,01 (m, 3H), 0,81 (s, 9H); ESI-MS ($M+H$)⁺: 410,3.

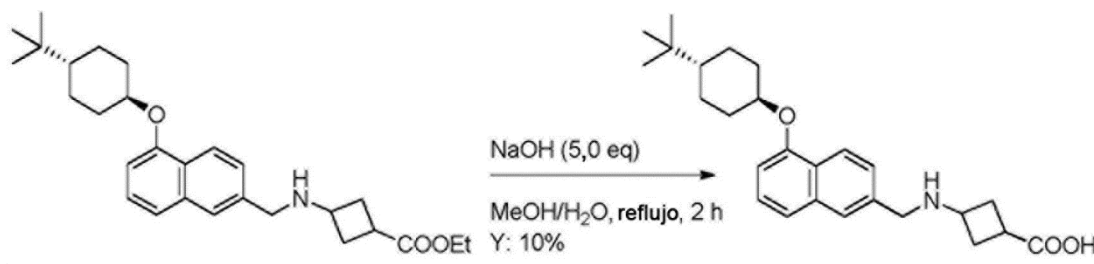
Ejemplo 7: Ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico

20 **Etapla 1: 3-(((5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxilato de etilo**



Se obtuvo 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxilato de etilo siguiendo el mismo procedimiento que con 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (30 mg, R: 35 %). ESI-MS ($M+H$)⁺: 438,4.

Etapla 2: Ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico

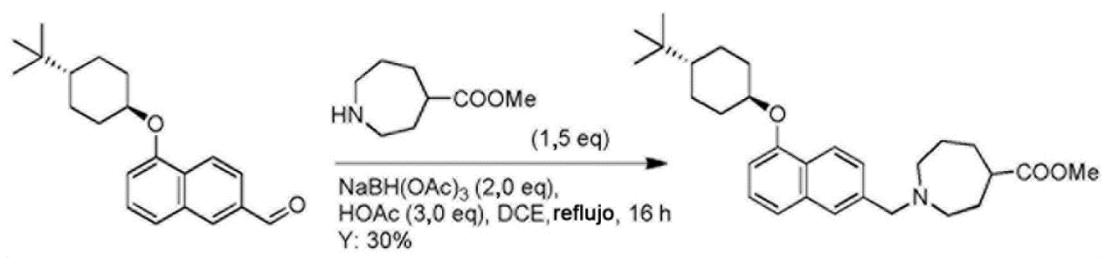


Se obtuvo ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido amarillo (2 mg, R: 10 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,16 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,38 (dd, J=1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 4H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,18-1,02 (m, 3H), 0,82 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 410,3.

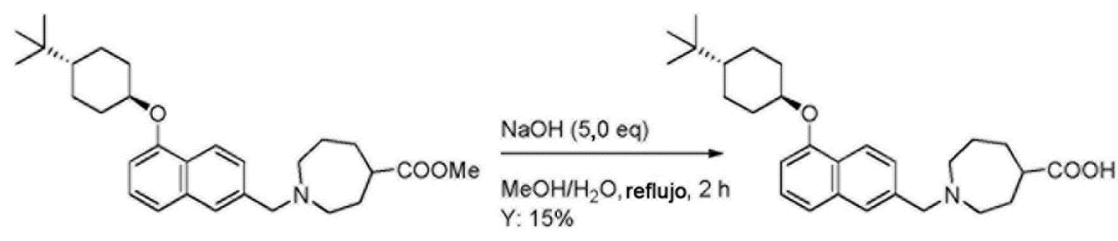
10 Ejemplo 8: Ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico

Etapas 1: 1-((5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxilato de metilo



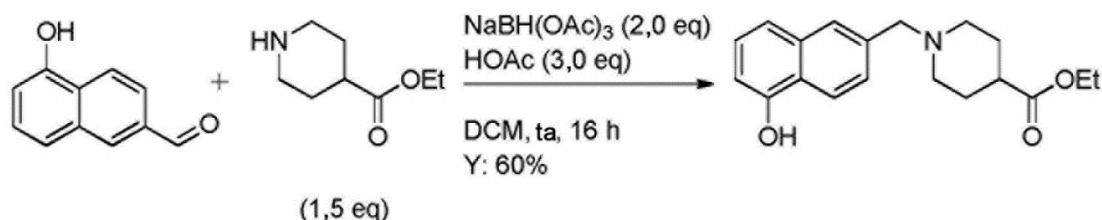
Se obtuvo 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (30 mg, R: 30 %). ESI-MS (M+H)⁺: 452,4.

20 Etapa 2: Ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico



Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido amarillo (5 mg, R: 15 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,13 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 6,87 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 4,08 (AB, 2H), 3,16-2,86 (m, 4H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,01-1,68 (m, 8H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,20-0,97 (m, 3H), 0,82 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 438,2.

Ejemplo 9: Ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**Etapas 1: 1-((5-Hidroxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

5

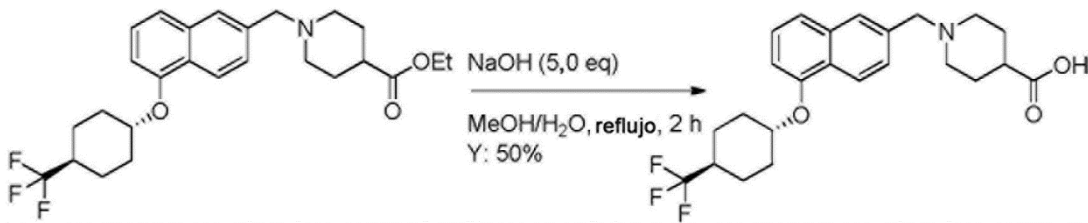
Se agitó a ta durante 16 h una mezcla de 5-hidroxi-2-naftaldehído (500 mg, 3,0 mmol, 1,0 eq), piperidin-4-carboxilato de etilo (700 mg, 4,5 mmol, 1,5 eq), AcOH (540 mg, 9,0 mmol, 3,0 eq) y NaBH(OAc)₃ (1,2 g, 6,0 mmol, 2,0 eq) en DCM (15 ml). Se repartió la mezcla entre agua (200 ml) y AcOEt (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera
 10 (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, facilitando un producto bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (420 mg, R: 60 %). ESI-MS (M+H)⁺: 314,2.

Etapas 2: 1-((5-((trans-4-(Trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

15

Se calentó a 80 °C durante 16 h una mezcla de 1-((5-hidroxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (93 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq), metanosulfonato de cis-4-(trifluorometil)ciclohexilo (120 mg, 0,5 mmol, 1,5 eq) y Cs₂CO₃ (200 mg, 0,6 mmol, 2,0 eq) en t-BuOH (2 ml) y se enfrió a ta. Se filtró la mezcla y se purificó el filtrado por pre-TLC (éter de petróleo/AcOEt= 5:1), dando 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (50 mg, R: 50 %) en forma de un aceite amarillo. ESI-MS (M+H)⁺: 464,3.

20

Etapas 3: Ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

25

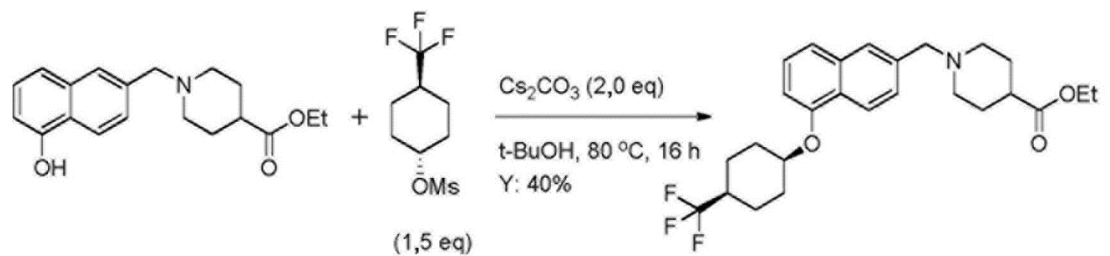
Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (20 mg, R: 50 %).

30

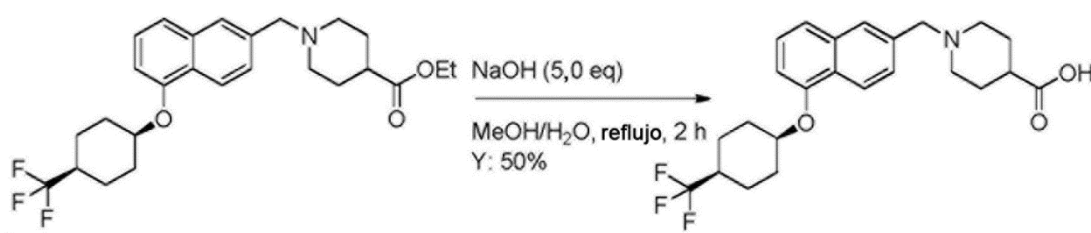
RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,12 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,90 (dd, J= 2,0 Hz, 6,4 Hz, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,10-3,07 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 4H), 1,94-1,74 (m, 6H), 1,52-1,37 (m, 4H); ESI-MS (M+H)⁺: 436,2.

Ejemplo 10: Ácido 1-((5-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**Etapas 1: 1-((5-((cis-4-(Trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

5



Se obtuvo 1-((5-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (40 mg, R: 40 %). ESI-MS (M+H)⁺: 464,3.

Etapas 2: Ácido 1-((5-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

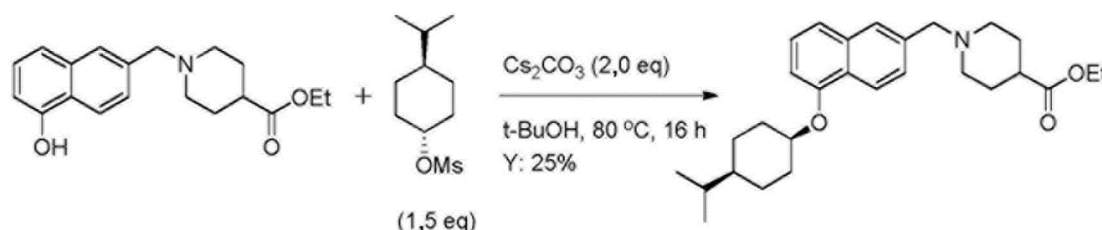
15

Se obtuvo ácido 1-((5-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (20 mg, R: 50 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,22 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (dd, J=1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 4H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,83-1,62 (m, 8H); ESI-MS (M+H)⁺: 436,2.

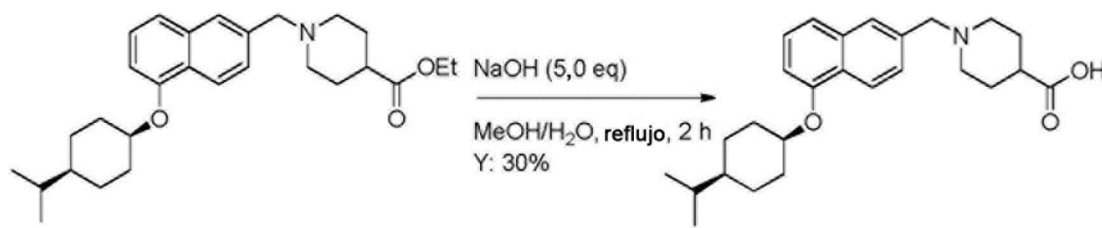
Ejemplo 11: Ácido 1-((5-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**Etapas 1: 1-((5-((cis-4-Isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

25



Se obtuvo 1-((5-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (30 mg, R: 25 %). ESI-MS (M+H)⁺: 438,4.

30

Etapas 2: Ácido 1-((5-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

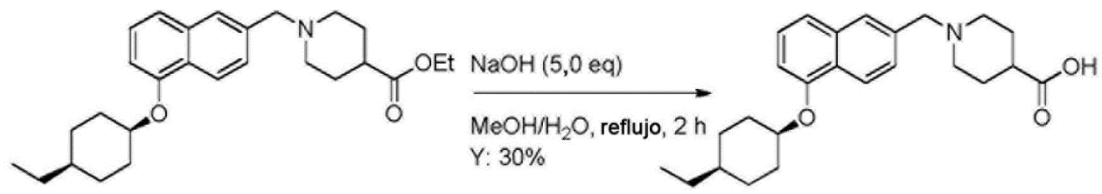
5

Se obtuvo ácido 1-((5-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (13 mg, R: 30 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,23 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,17-1,88 (m, 6H), 1,67-1,45 (m, 7H), 1,24-1,19 (m, 1H), 0,91 (d, J=6,8 Hz, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 410,3.

Ejemplo 12: Ácido 1-((5-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**15 Etapas 1: 1-((5-((cis-4-Etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

Se obtuvo 1-((5-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (20 mg, R: 20 %). ESI-MS (M+H)⁺: 424,3.

Etapas 2: Ácido 1-((5-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

25

Se obtuvo ácido 1-((5-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (6 mg, R: 30 %).

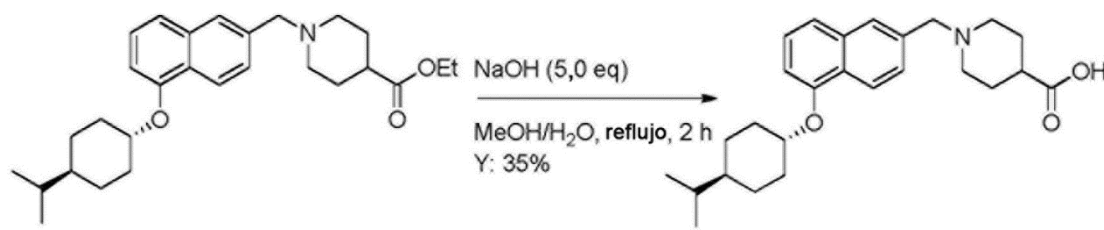
RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,19 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,48-4,42 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 4H), 1,89-1,69 (m, 4H), 1,62-1,51 (m, 4H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H), 0,84 (t, J=7,2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 396,3.

Ejemplo 13: Ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

Etapas 1: 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

5

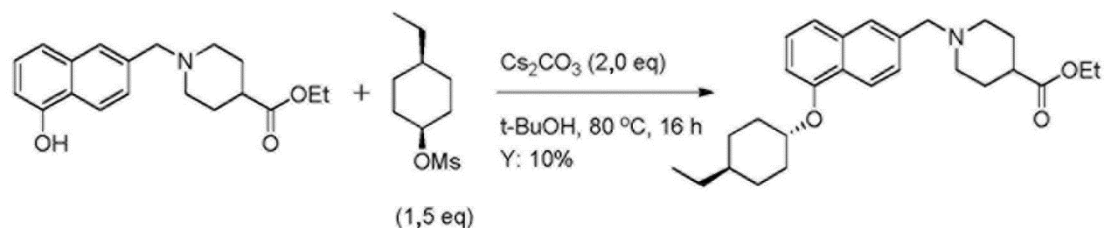
Se obtuvo 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (20 mg, R: 20 %). ESI-MS (M+H)⁺: 438,3.

10 Etapas 2: Ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (7 mg, R: 35 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (dd, J= 1,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 3H), 1,95-1,74 (m, 6H), 1,45-1,36 (m, 3H), 1,18-1,04 (m, 3H), 0,82 (d, J=6,8 Hz, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 410,3.

20

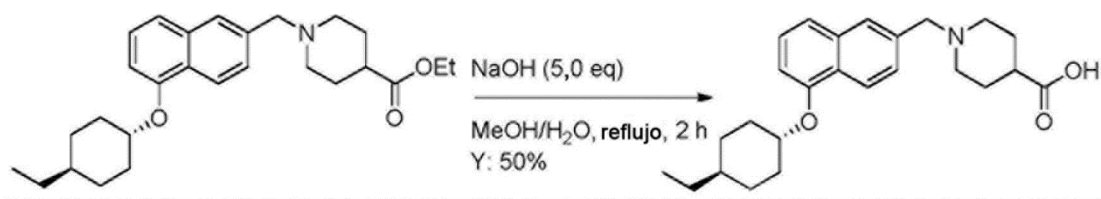
Ejemplo 14: Ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**Etapas 1: 1-((5-((trans-4-Etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

25

Se obtuvo 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (20 mg, R: 10 %). ESI-MS (M+H)⁺: 424,3.

30

Etapas 2: Ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

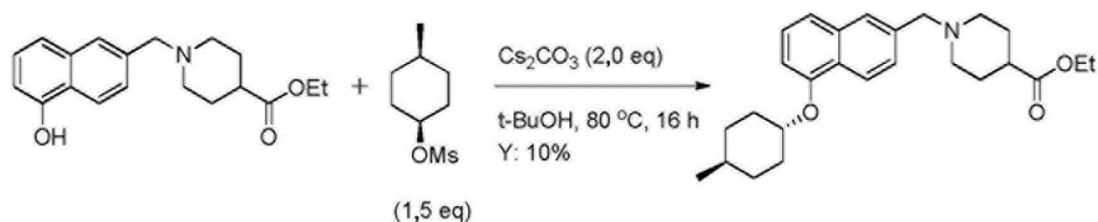


Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (10 mg, R: 50 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,13 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 3H), 1,89-1,71 (m, 6H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,21-0,96 (m, 5H), 0,83 (t, J= 7,2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 396,3.

10 Ejemplo 15: Ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

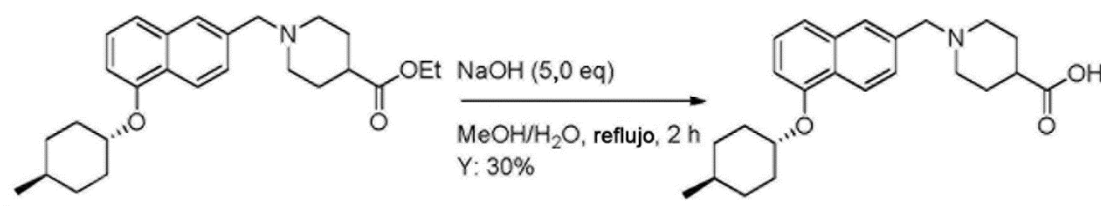
Etapas 1: 1-((5-((trans-4-Metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



15

Se obtuvo 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato en forma de un aceite amarillo (20 mg, R: 10 %). ESI-MS (M+H)⁺: 410,3.

20 Etapas 2: Ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



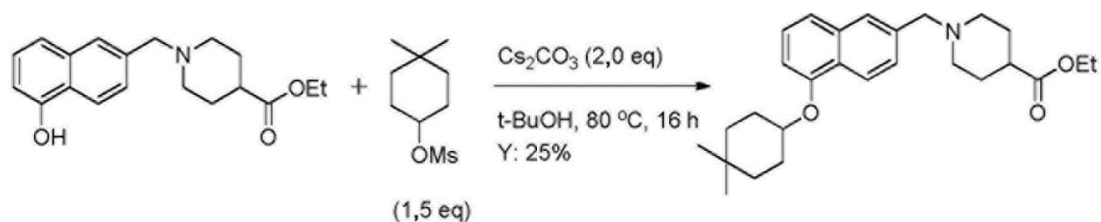
Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (6 mg, R: 30 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 5H), 2,04-1,80 (m, 6H), 1,60-1,44 (m, 3H), 1,14-1,03 (m, 2H), 0,93 (d, J= 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 382,2.

30

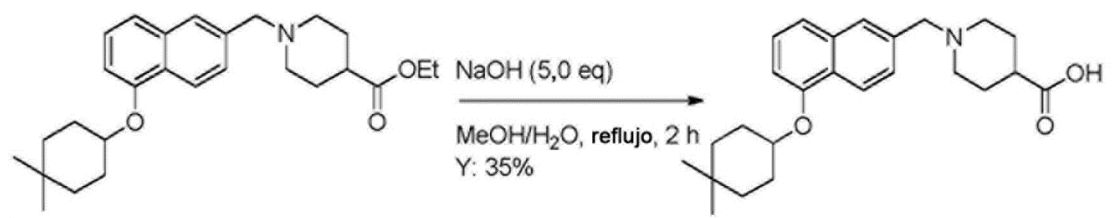
Ejemplo 16: Ácido 1-((5-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

Etapas 1: 1-((5-((4,4-Dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



Se obtuvo 1-((5-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (30 mg, R: 25 %). ESI-MS (M+H)⁺: 424,3.

Etapas 2: Ácido 1-((5-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



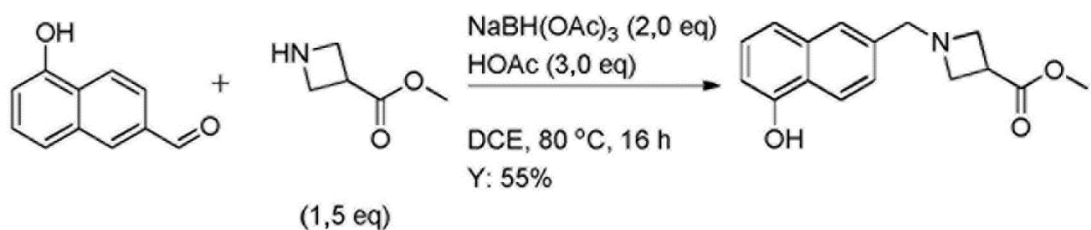
10

Se obtuvo ácido 1-((5-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un aceite amarillo (10 mg, R: 35 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,20 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,96-1,69 (m, 8H), 1,53-1,47 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H), 0,90 (d, J= 7,6 Hz, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 396,3.

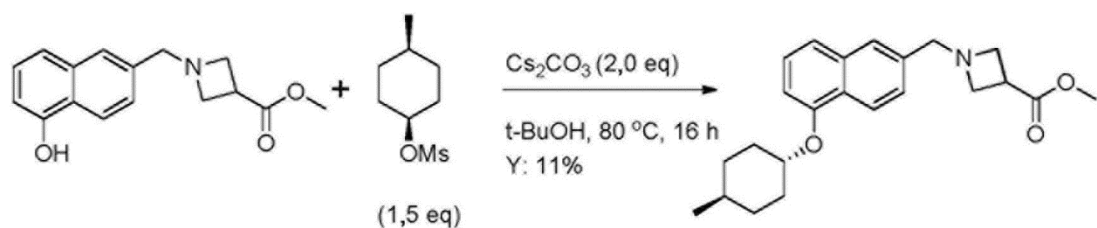
Ejemplo 17: Ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

20 Etapas 1: 1-((5-Hidroxinaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo



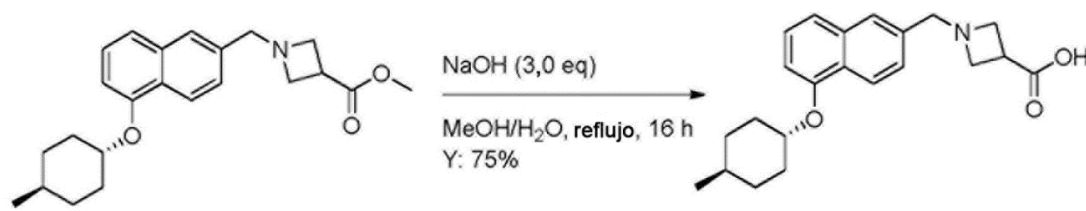
Se obtuvo 1-((5-hidroxinaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-hidroxinaftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo (350 mg, R: 55 %). ESI-MS (M+H)⁺: 272,1.

Etapas 2: 1-((5-((trans-4-Metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo



Se obtuvo 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (15 mg, R: 11 %). ESI-MS (M+H)⁺: 368,3.

Etapas 3: Ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico



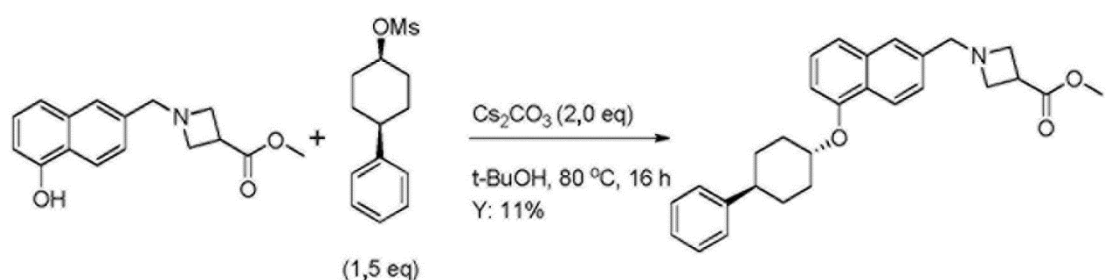
10

Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un aceite amarillo (10 mg, R: 75 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,25 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,01-6,99 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,01-4,00 (m, 4H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,25-2,23 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 3H), 1,23-1,13 (m, 2H), 0,97 (d, J= 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 354,2.

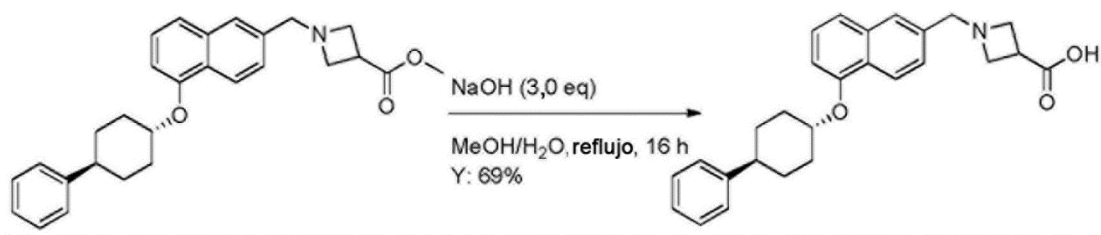
Ejemplo 18: Ácido 1-((5-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

20 **Etapas 1: 1-((5-((trans-4-Fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo**



Se obtuvo 1-((5-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (15 mg, R: 11 %). ESI-MS (M+H)⁺: 430,2.

Etapas 2: Ácido 1-((5-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

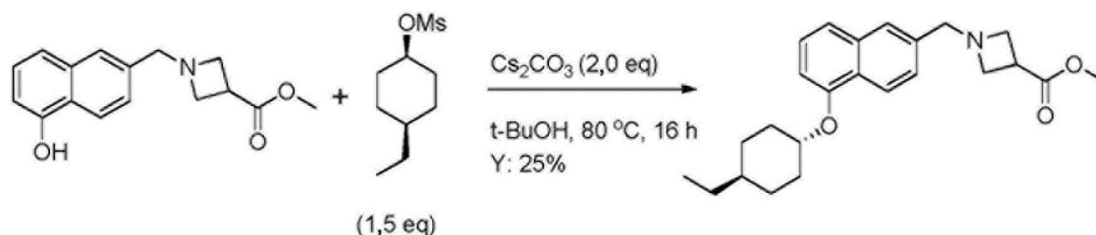


Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (10 mg, R: 69 %).

5 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,30 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 4H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,09-4,04 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,41-2,40 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 4H); ESI-MS (M+H)⁺: 416,2.

10 Ejemplo 19: Ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

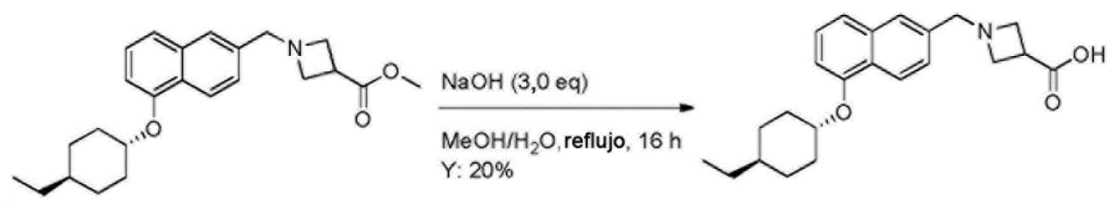
Etapas 1: 1-((5-((trans-4-Etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo



15

Se obtuvo 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (50 mg, R: 25 %). ESI-MS (M+H)⁺: 382,1.

20 Etapas 2: Ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico



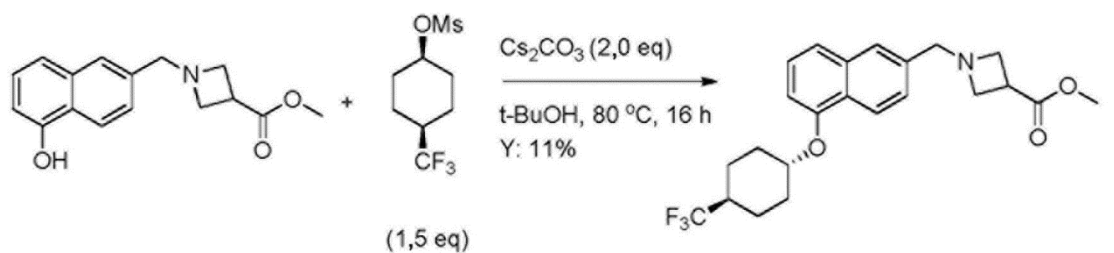
Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (10 mg, R: 20 %).

25 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,07-3,98 (m, 4H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,35-1,09 (m, 5H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 368,3.

30

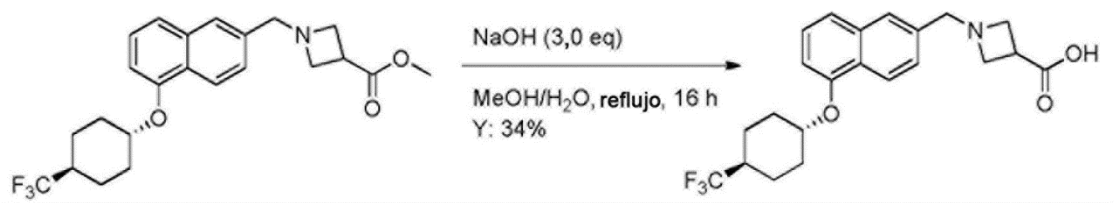
Ejemplo 20: Ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

Etapas 1: 1-((5-((trans-4-(Trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo



Se obtuvo 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (15 mg, R: 11 %). ESI-MS (M+H)⁺: 422,2.

Etapla 2: Ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico



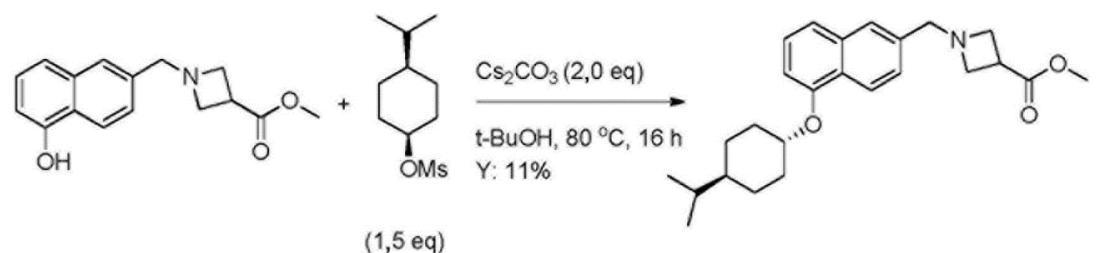
10

Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (5 mg, R: 34 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,16 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 6,97 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,66 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 4H); ESI-MS (M+H)⁺: 408,1.

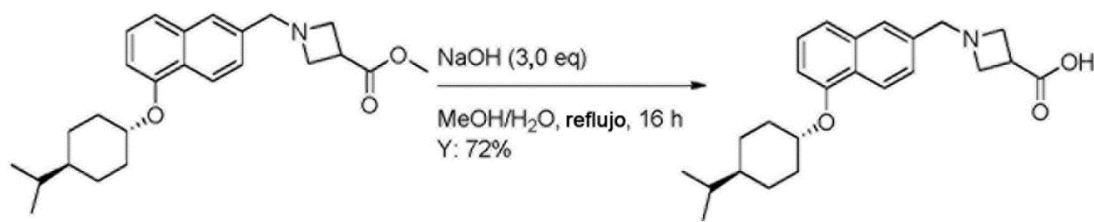
Ejemplo 21: Ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

20 **Etapla 1: 1-((5-((trans-4-Isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo**



Se obtuvo 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (13 mg, R: 11 %). ESI-MS (M+H)⁺: 396,3.

Etapla 2: Ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico



Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un sólido blanco (9 mg, R: 72 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,14 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 3H), 6,90 (dd, J= 2,0 Hz, 6,4 Hz, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,55 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,38 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 3H), 1,28-1,15 (m, 3H), 0,92 (d, J=6,8 Hz, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 382,3.

10 Ejemplo 22: Ácido 1-((5-((trans-4-butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

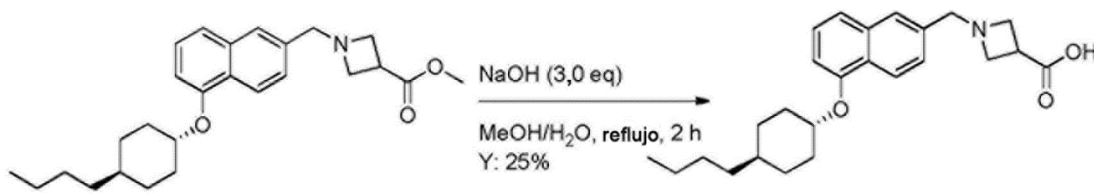
Etapas 1: 1-((5-((trans-4-Butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo



15

Se obtuvo 1-((5-((trans-4-butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (30 mg, R: 25 %). ESI-MS (M+H)⁺: 410,2.

20 Etapa 2: Ácido 1-((5-((trans-4-butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

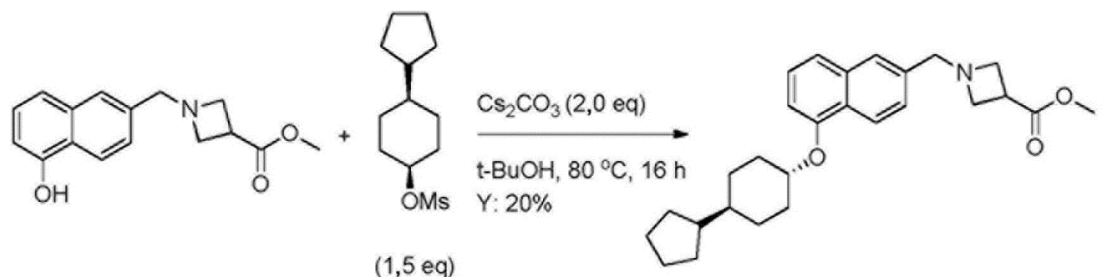


Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un aceite amarillo (5 mg, R: 25 %).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,04 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 6,80 (dd, J= 2,0 Hz, 6,8 Hz, 1H), 4,34-4,26 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,27-1,22 (m, 5H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,83 (t, J=7,2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺:

30 396,3.

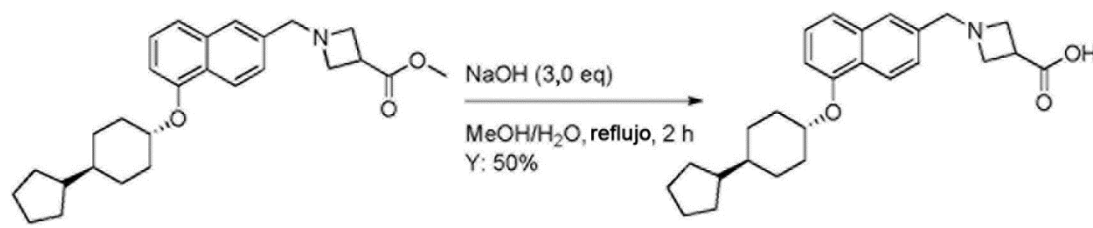
Ejemplo 23: Ácido 1-((5-((trans-4-ciclopentilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

Etapas 1: 1-((5-((trans-4-Ciclopentilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

- 5 Se obtuvo 1-((5-((trans-4-ciclopentilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (25 mg, R: 20 %). ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 422,1.

Etapas 2: Ácido 1-((5-((trans-4-ciclopentilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

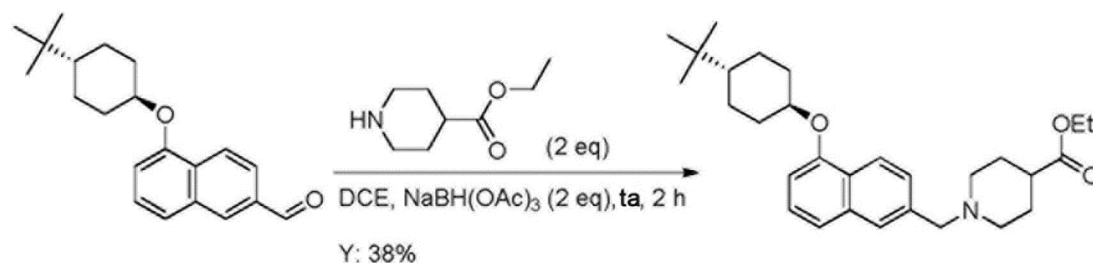
10



Se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-ciclopentilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 3-(((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico en forma de un aceite amarillo (10 mg, R: 50 %).

- 15 RMN^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,04 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 3H), 6,80 (dd, $J=1,6$ Hz, 6,4 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,55-1,37 (m, 8H), 1,09-1,04 (m, 4H); ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 408,3.

- 20 **Ejemplo 24: Ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

Etapas 1: 1-((5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

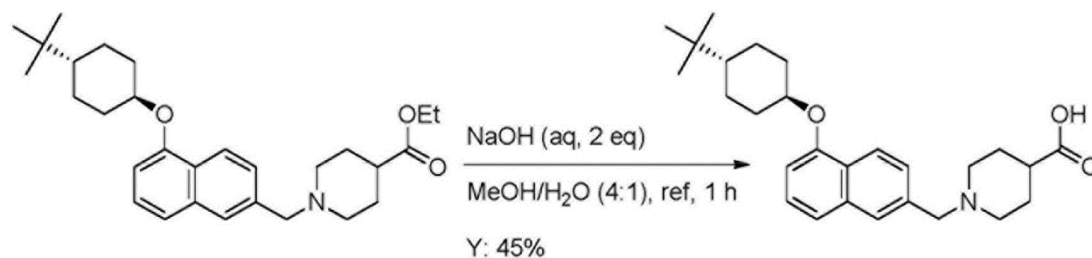
25

Se agitó a rt durante 2 h una mezcla de 5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (145 mg, 0,47 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (147 mg, 0,94 mmol, 2 eq) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (198 mg, 0,94 mmol, 2 eq) en DCE (10 ml). Se añadió agua (100 ml) a la mezcla. Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (80 mg, R: 38 %). ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 452,3

30

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,20 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (dd, J= 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 6,83 (dd, J= 6,8, 1,6 Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,18 (c, J=7,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 5H), 1,28-1,08 (m, 9H), 0,89 (s, 9H).

5 **Etapla 2: Ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



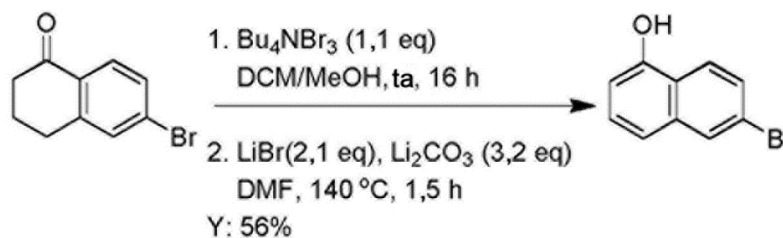
Se añadió NaOH (14 mg, 0,35 mmol, 2,0 eq) a una solución de 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) en MeOH/H₂O (4:1, 10 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a ta, se concentró la mezcla y se ajustó el residuo a pH= 6 con HCl 1 N. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con agua. Después de secar a vacío, se obtuvo ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico en forma de un sólido amarillo claro (34 mg, R: 45 %). ESI-MS (M+H)⁺: 424,3, HPLC: 100,00 %- 100,00 %.

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,20 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (dd, J= 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,35 (m, 2H), 6,94 (c, J= 4,4 Hz, 1H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,17-1,04 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 25: Ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

20

Etapla 1: 6-Bromonaftalen-1-ol



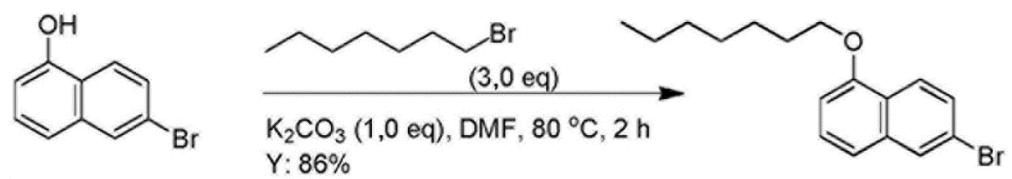
25 Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de tetrabutilamonio (832 mg, 1,1 eq, 1,73 mmol) en DCM (4 ml) a una solución de 6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (350 mg, 1,0 eq, 1,57 mmol) en diclorometano (2 ml) y metanol (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. A la terminación de la adición, se agitó la mezcla a ta durante 15 h y se concentró entonces. Se tomó el residuo en DCM y se lavó con bicarbonato de sodio saturado tres veces. Se concentró la fase orgánica y se disolvió el residuo en dimetilformamida (10 ml). Se añadieron carbonato de litio (286 mg, 2,1 eq, 3,29 mmol) y bromuro de litio (372 mg, 3,2 eq, 5,02 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 140 °C

30 mg, 2,1 eq, 3,29 mmol) y bromuro de litio (372 mg, 3,2 eq, 5,02 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 140 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a ta, se filtraron los sólidos y se aclararon con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con agua cuatro veces y se secó sobre sulfato de sodio, dando 6-bromonaftalen-1-ol en forma de un sólido marrón (195 mg, R: 56 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,06 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35-

35 7,29 (m, 2H), 6,80 (dd, J= 6,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H).

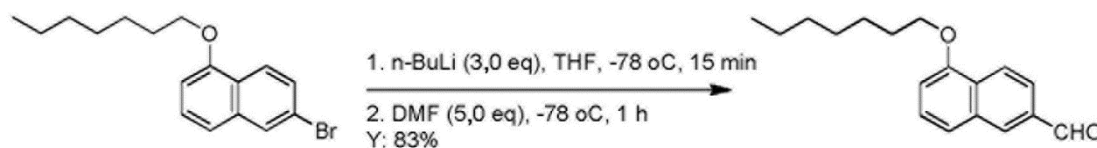
Etapla 2: 6-Bromo-1-(heptiloxi)naftaleno



Se añadieron 1-bromoheptano (370 mg, 2,1 mmol, 3,0 eq) y K_2CO_3 (97 mg, 0,7 mmol, 1,0 eq) a una solución de 6-bromonaftalen-1-ol (156 mg, 0,7 mmol, 1,0 eq) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, se diluyó la mezcla con salmuera (50 ml) y se extrajo con AcOEt (60 ml x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por placa de gel de sílice (AE:PE= 1:10), dando 6-bromo-1-(heptiloxi)naftaleno en forma de un aceite marrón (180 mg, R: 86 %). ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 321,1.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,14 (d, $J= 9,2$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J= 8,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, $J= 8,4$ Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,79 (d, $J= 7,6$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J= 6,4$ Hz, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 6H), 0,92-0,89 (m, 3H).

Etapas 3: 5-(Heptiloxi)-2-naftaldehído



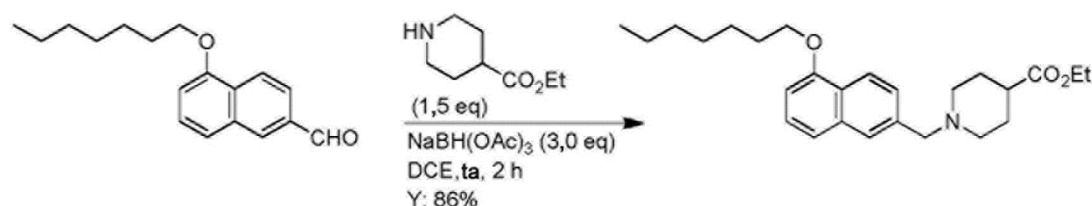
15

Se preparó 5-(heptiloxi)-2-naftaldehído siguiendo el mismo procedimiento que en 5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído en forma de un aceite amarillo, 130 mg, R: 83 %. ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 271,2.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,16 (s, 1H), 8,39 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (dd, $J= 9,2$ Hz, 1, 6 Hz, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,47 (t, $J= 7,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J= 7,6$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J= 6,8$ Hz, 2H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,35-1,32 (m, 4H), 0,90 (t, $J= 6,8$ Hz, 3H).

20

Etapas 4: 1-((5-(Heptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



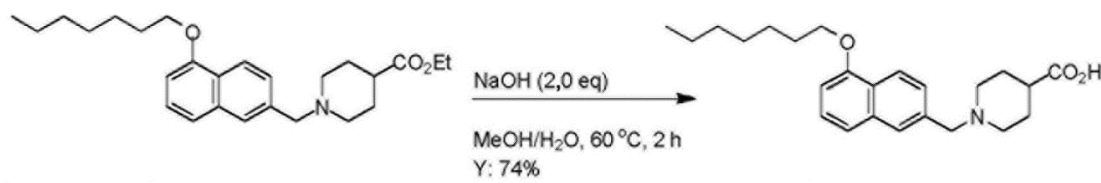
25

Se preparó 1-((5-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo siguiendo el mismo procedimiento que en 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo, 170 mg, R: 86 %. ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 412,3.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,22 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, $J= 8,8$ Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,77 (dd, $J= 6,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 6H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 4H), 1,24 (t, $J= 7,2$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J= 6,8$ Hz, 3H).

30

35 Etapa 5: Ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



Se preparó ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento que en ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico en forma de un aceite amarillo, 55 mg, R: 74 %. ESI-MS (M+H)⁺: 384,3. HPLC: 100,00 %- 100,00 %.
RMN-¹H (400 MHz, MeOD)δ: 8,30 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,43 (m, 2H), 6,92-6,91 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,15 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,35-3,34 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 4H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 4H), 0,91 (t, J=6,8 Hz, 3H).

10 Ejemplo 26: Ácido 9-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

Etapas 1: (5-((cis-4-Metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metanol

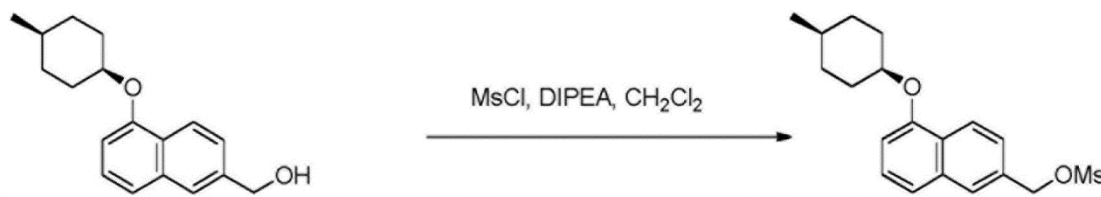


15

Se añadió tetrahidroaluminato de litio 1,00 M en tetrahidrofurano (3,726 ml, 3,726 mmol) a una mezcla de 5-(4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-carbaldehído (400 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (7,254 ml, 89,44 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Se agitó entonces la reacción a ta durante 30 min, la LCMS mostró una conversión completa. Se añadió AcOEt y sal de la Rochelle y se agitó durante 30 min. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se evaporó, y se secó a bajo vacío dando (5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metanol (0,4 g). LCMS: TR 1,92 min; M m/z= 271,10 M+]. Se usó en la siguiente etapa como tal.

20

Etapas 2: Metanosulfonato de (5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metilo



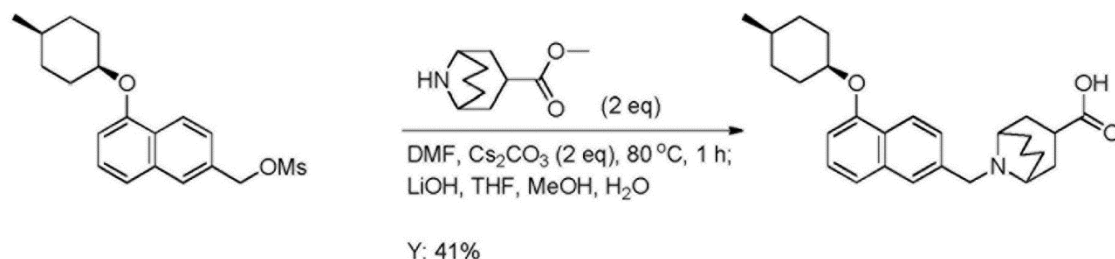
25

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,23647 ml, 3,0551 mmol) a una solución de [5-(4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il]metanol (413 mg, 1,53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,79822 ml, 4,5827 mmol) en cloruro de metileno (7,1 ml, 110 mmol). Se formó un precipitado blanco. Se agitó la solución a ta durante 5 h. La LCMS mostró que no quedaba material de partida y la conversión completa al TR 2,39 min m/z= 289,00. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con solución ac. de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se usó el residuo como tal en la siguiente etapa.

30

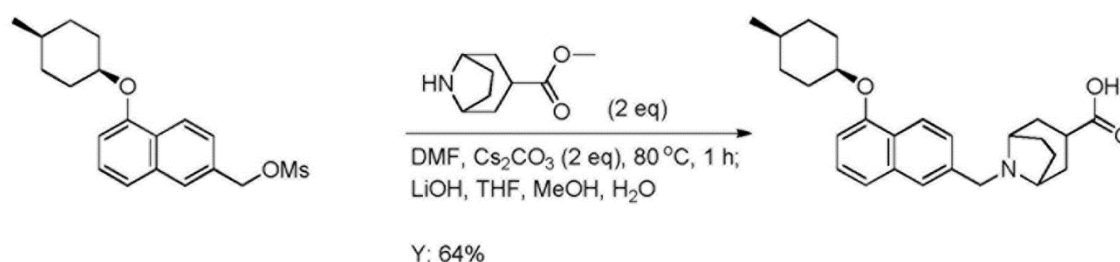
Etapas 3: Ácido 9-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

35



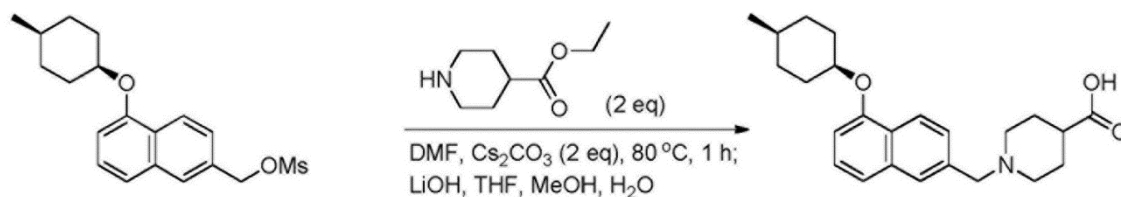
Se añadió sal HCl del éster metílico del ácido 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (223,20 mg, 1,0159 mmol) a una solución de éster 5-(4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (177 mg, 0,508 mmol) en
 5 DMF (1,9665 ml, 25,398 mmol), seguido de carbonato de cesio (496,50 mg, 1,5238 mmol). Se calentó entonces la reacción a 80 °C durante 1 h. La LCMS mostró que no quedaba material de partida y la terminación de la reacción. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt y se lavó con agua (2x). Se separó entonces la fase orgánica, se secó y se concentró. Se purificó el producto bruto por HPLC, se retiró el disolvente, se disolvió entonces el éster en tetrahidrofurano (2,4 ml, 29 mmol) y se trató con hidróxido de litio en agua 1,0 M (3,5 ml, 3,5 mmol) a ta
 10 durante una noche. Se acidificó con HCl 1 N, se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó entonces el producto bruto por HPLC, dando ácido 9-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico en forma de un polvo blanco (86,9 mg, 41 %). LCMS: TR= 1,43 min.; MH+ 422,10.
 RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,42 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,46 Hz, 2H), 6,95-7,10 (m, 1H), 4,61-4,81 (m, 2H), 3,40-3,79 (m, 2H), 1,35-2,75 (m, 20H), 1,00 (d, J =
 15 5,84 Hz, 3H).

Ejemplo 27: Ácido 8-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



20 Se añadió sal HCl de éster metílico del ácido 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (208,38 mg, 1,0131 mmol) a una solución de éster 5-(4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (177 mg, 0,508 mmol) en DMF (2 ml), seguido de carbonato de cesio (495,14 mg, 1,5197 mmol). Se calentó entonces la reacción a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt y se lavó con agua (2x). Se separó
 25 entonces la fase orgánica, se secó y se concentró. Se purificó el producto bruto por HPLC, se retiró el disolvente, se disolvió entonces el éster en tetrahidrofurano (2,3 ml, 29 mmol) y se trató con hidróxido de litio 1,0 M en agua (3,5 ml, 3,5 mmol) a ta durante una noche. Se acidificó con HCl 1 N, se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó entonces el producto bruto por HPLC, dando ácido 8-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico en forma de un polvo blanco (132,9 mg, 64 %). LCMS: TR 1,40 min.; MH+
 30 408,1.
 RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,38 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, J = 10,48 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,96 Hz, 2H), 6,92-7,08 (m, 1H), 4,85 (s a, 1H), 3,80-4,45 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,35-2,81 (m, 18H), 1,00 (d, J= 5,65 Hz, 3H).

35 Ejemplo 28: Ácido 1-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



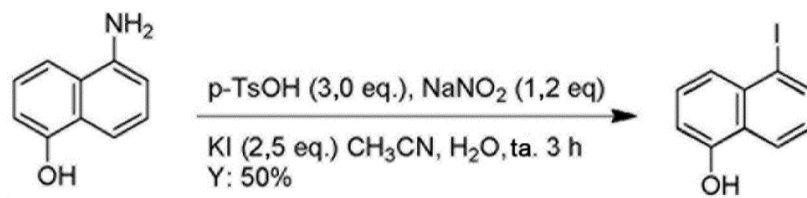
Y: 82%

Se añadió piperidin-4-carboxilato de etilo (159,71 mg, 1,0159 mmol) a una solución de éster 5-(cis-4-metilciclohexilo)naftalen-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (177 mg, 0,508 mmol) en DMF (2 ml), seguido de 5 carbonato de cesio (496,50 mg, 1,5238 mmol).

Se calentó entonces la reacción a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt y se lavó con agua (2x). Se separó entonces la fase orgánica, se secó y se concentró. Se purificó el producto bruto por HPLC, se retiró el disolvente, se disolvió entonces el éster en THF (2,4 ml, 29 mmol) y se trató con hidróxido de litio 1,0 M en agua (3,5 ml, 3,5 mmol) a ta durante una noche. Se acidificó con HCl 1 N, se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó entonces el producto bruto por HLPC, dando ácido 1-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico en forma de un polvo blanco (160 mg, 82 %). LCMS: TR 1,46 min.; MH⁺ 382,10. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,41 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (d, J = 10,42 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,92-7,10 (m, 1H), 4,83-4,85 (m, 0H), 4,49 (s, 2H), 3,61 (d, J = 12,61 Hz, 2H), 2,98-3,19 (m, 2H), 1,38-2,75 (m, 14H), 1,00 (d, J = 5,84 Hz, 3H).

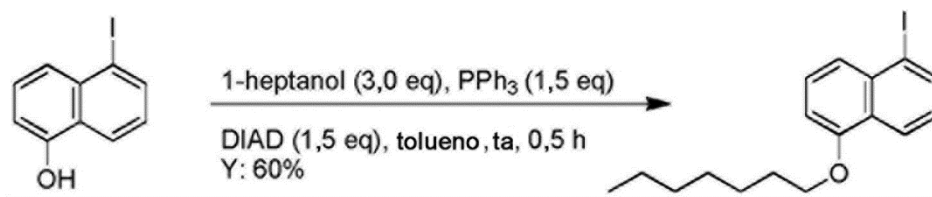
Ejemplo 29: Ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

Etapa 1: 5-Yodonaftalen-1-ol



Se añadieron p-TsOH·H₂O (5,7 g, 30 mmol, 3,0 eq) y una solución de NaNO_2 (1,87 g, 27,5 mmol, 1,1 eq) en 10 ml de agua a 0 °C a una solución de 5-aminonaftalen-1-ol (1,59 g, 10 mmol, 1,0 eq) en CH_3CN (100 ml). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió KI (25 mmol, 4,15 g, 2,5 eq) y se agitó la mezcla a ta durante otras 3 h. Después de diluir con AcOEt (200 ml), se lavó la mezcla con agua (80 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por placa de gel de sílice (AE: PE= 1:10), dando 5-yodonaftalen-1-ol en forma de un sólido marrón (1,35 g, rendimiento: 50 %). ESI-MS (M+H)⁺: 271,1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3) δ: 8,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J= 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 8,4, 8,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J= 8,4, 7,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 7,2 Hz, 1H).

Etapa 2: 1-(Heptiloxi)-5-yodonaftaleno

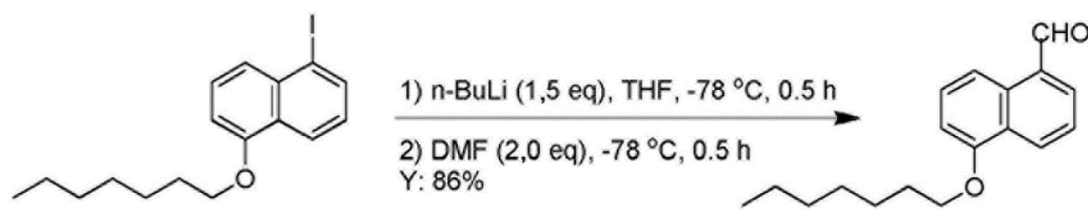


Se añadieron 1-heptanol (1,74 g, 15 mmol, 3,0 eq), PPh_3 (1,97 g, 7,5 mmol, 1,5 eq) y DIAD (1,52 g, 7,5 mmol, 1,5 eq) sucesivamente bajo N_2 a una solución de 5-yodonaftalen-1-ol (1,35 mg, 5 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 0,5 h y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (éter de petróleo puro), dando 1-(heptiloxi)-5-yodonaftaleno en forma de un sólido ligeramente amarillo

5 (1,1 g, rendimiento: 60 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 369,1.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J=7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=8,0, 7,2$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,35-1,15 (m, 6H), 0,80 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

10 Etapas 3: 5-(Heptiloxi)-1-naftaldehído

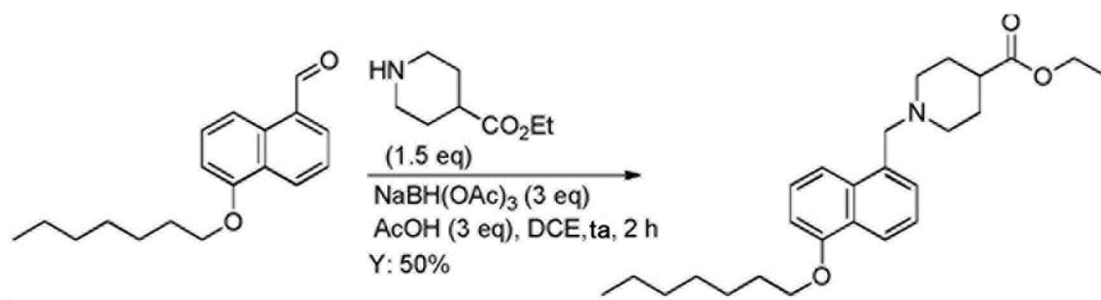


Se añadió n-BuLi (2,0 N en THF, 2,25 ml, 4,5 mmol, 1,3 eq) a -78 °C bajo N_2 a una solución de 1-(heptiloxi)-5-yodonaftaleno (1,1 mg, 3,0 mmol, 1,0 eq) en THF seco (10 ml). Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 0,5 h y se añadió entonces DMF (5,0 mg, 6,9 mmol, 5,0 eq). Se agitó la mezcla resultante a -78 °C durante otras 0,5 h. Se añadió agua (20 ml) para inactivar la reacción y se extrajo la mezcla con AcOEt (100 mlx2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificó el residuo por columna de gel de sílice (AE:PE=1:20), dando 5-(heptiloxi)-1-naftaldehído en forma de un sólido ligeramente amarillo (700 mg, rendimiento: 86 %).

20 ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 311,1.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,32 (s, 1H), 8,77 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J=7,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 6,92 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 4H), 0,89 (t, $J=6,8$ Hz, 3H).

25 Etapas 4: 1-((5-(Heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

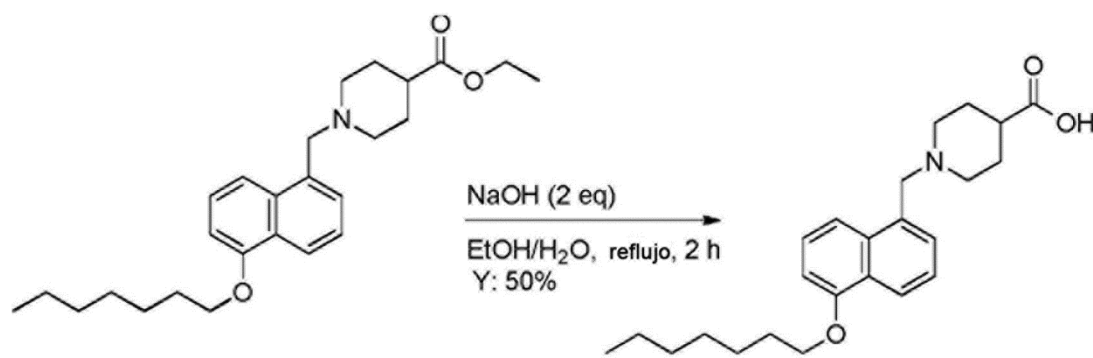


La preparación de 1-((5-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo era la misma que la de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 130 mg, en forma de un aceite amarillo, rendimiento: 50 %. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 412,3.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,27 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 6,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 6H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 6H), 1,16(t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,83(t, $J=6,8$ Hz, 3H).

35

Etapas 5: Ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

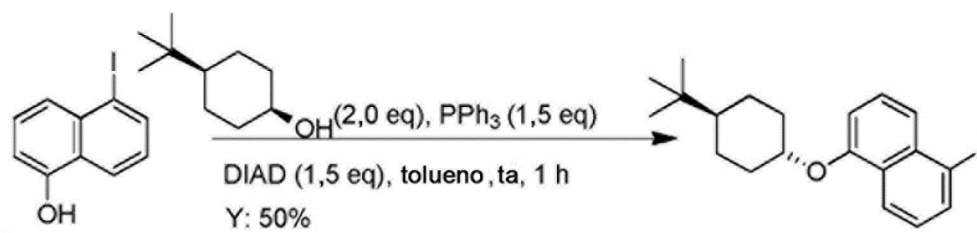


La preparación de ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico era la misma que la de ácido 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 13 mg, en forma de un sólido blanco, rendimiento: 50 %. ESI-MS (M+H)⁺: 384,2, HPLC: 100 %-100 %.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,45 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,03 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,19 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 4H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 6H), 0,93 (t, J=6,8 Hz, 3H).

10 Ejemplo 30: Ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

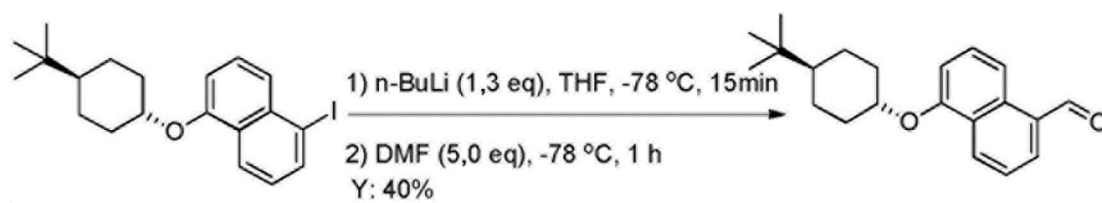
Etapas 1: 1-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)-5-yodonaftaleno



La preparación de 1-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-yodonaftaleno era la misma que la de 1-(heptiloxi)-5-yodonaftaleno. 1 g, en forma de un sólido ligero, rendimiento: 50 %. ESI-MS (M+H)⁺: 409,1

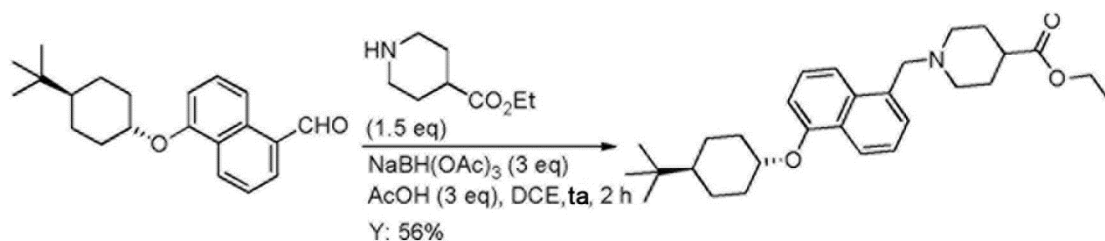
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J= 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,83 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 3H), 0,80 (s, 9H).

Etapas 2: 5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído



La preparación de 5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído era la misma que la de 5-(heptiloxi)-1-naftaldehído. 400 mg, en forma de un sólido amarillo, rendimiento: 40 %. ESI-MS (M+H)⁺: 311,2.

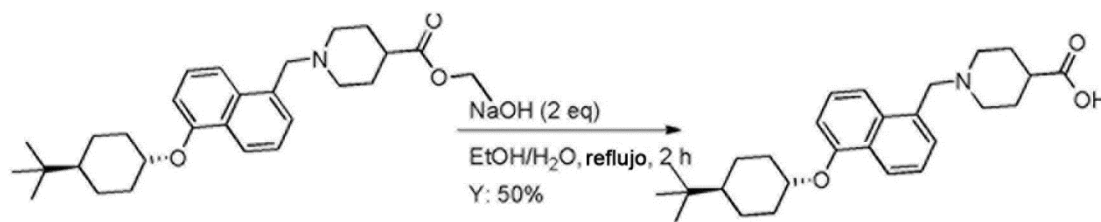
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,40 (s, 1H), 8,75 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J= 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 6,97 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 2,34-2,30 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,25-0,92 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Etapa 3: 1-((5-((trans-4-(terc-Butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

5

La preparación de 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo era la misma que la de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 200 mg, en forma de un sólido blanco, rendimiento: 56 %. ESI-MS (M+H)⁺: 452,3.

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,24 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 3H), 6,87 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,11 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 6H), 1,27-1,13 (m, 5H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H).

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

15

La preparación de ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico era la misma que la de ácido 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico. 70 mg, en forma de un sólido blanco, rendimiento: 50 %. ESI-MS (M+H)⁺: 424,3. HPLC: 98,54 %-100 %.

20 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,37 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 6,98 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,39-4,16 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 3H), 2,02-1,89 (m, 6H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,27-1,13 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

Ejemplo 31: Ensayos de actividad de receptor de S1P

25

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

35

Se obtuvieron las determinaciones de la activación porcentual de agonista ensayando compuestos de muestra y refiriéndose al control de E_{máx} para cada receptor con perfil elaborado. Se obtuvieron las determinaciones de inhibición porcentual de antagonista ensayando compuestos de muestra y refiriéndolos a los pocillos de CE₈₀ de control para cada receptor sometido a perfilado.

40

Ensayo de flujo de calcio: Formato de ensayo de agonista

Se sembraron compuestos de muestra en una serie de dilución de 4 veces de 8 puntos por duplicado con una concentración máxima de 10 μ M. Las concentraciones descritas aquí reflejan la concentración de los compuestos durante el ensayo de antagonista. Durante el ensayo de agonista, las concentraciones de compuesto eran 1,25 veces mayores para permitir conseguir la concentración deseada final con dilución adicional por CE_{80} de agonistas de referencia durante el ensayo de antagonista.

Los agonistas de referencia se manejaron como se menciona anteriormente, sirviendo como control de ensayo. Los agonistas de referencia se manejaron como se describe anteriormente para $E_{m\acute{a}x}$.

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

15 **Ensayo de flujo de calcio: Formato de ensayo de antagonista**

Usando los valores de CE_{80} determinados durante el ensayo de agonista, se estimularon todos los pocillos de compuesto de muestra preincubada y antagonista de referencia (si es aplicable) con la CE_{80} del agonista de referencia. Se lee durante 180 segundos usando el FLIPR^{TETRA} (Este ensayo añadía agonista de referencia a los pocillos respectivos y se recogían entonces medidas de fluorescencia para calcular los valores de inhibición porcentuales).

Con respecto a la actividad antagonista de S1P4, el compuesto del ejemplo 30 tenía un valor de CI_{50} no mayor de 250 nM.

25 **Ejemplo 32: Medidas de actividad de ATX**

La ATX (autotaxina) es una glicoproteína de 125 kDa con actividad lisofosfolipasa D (LPLD) que genera el lípido bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA) a partir de lisofosfatidilcolina (LPC). El ensayo bioquímico de ATX utiliza una plataforma de tecnología FRET (transferencia de energía de resonancia de fluorescencia). La señal de fluorescencia del sustrato de FRET FS-3 se inactiva debido a FRET intramolecular de un fluoróforo a un inactivador no fluorescente (Ferguson, C.G. y col., Org. Lett. 11 de mayo de 2006; 8(10): 2023-2026). La ATX cataliza la hidrólisis del sustrato que separa el inactivador dabsilo del indicador fluoresceína, que se vuelve fluorescente. La reacción se monitoriza por un SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm.

Reactivos

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

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

Proteína ATX humana: expresada y purificada en el laboratorio. Almacenada a -80 °C.

Sustrato FS-3 (Echelon, L-2000): 100 μ g en 77,74 μ l de H₂O (solución madre 1 mM), almacenado a -20 °C.

Placas de fondo plano de 384 pocillos, Corning n° 3575.

Ensayo

Dilución de compuesto. Todos los compuestos se proporcionaron a 10 mM en DMSO al 100 %. En el primer pocillo, se añadieron 2 μ l de compuesto 10 mM a 78 μ l de DMSO (dilución 1:40). En pocillos posteriores, se practicó un dilución de 3 veces (total de 10 diluciones).

El tampón de ensayo de ATX 1X estaba constituido por una concentración final de 1 mg/ml de BSA exenta de ácidos grasos usando tampón de ensayo de ATX 2X, 10 mg/ml de BSA exenta de ácidos grasos y H₂O.

Se diluyó la proteína ATX con tampón de ensayo de ATX 1X a una concentración de 1,32 μ g/mL (1,32X). Se añadieron 38 μ l por pocillo a la placa de ensayo. La concentración final de ATX en la reacción es de 1,0 μ g/ml.

Se transfirieron 2 μ l por pocillo de compuestos, proporcionando la concentración deseada. Se centrifugó la placa y se incubó entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos en el agitador.

Se diluyó FS-3 con tampón de ensayo ATX 1X a una concentración de FS-3 de 10 μ M (5X). Se añadieron entonces 10 μ l por pocillo a la placa de ensayo. La concentración final de FS-3 en la reacción era de 2 μ M. Se centrifugó la placa. Se mantuvo agitando la placa a temperatura ambiente durante 2 horas. Debido a que el sustrato FS-3 es fotosensible, se mantuvieron las placas cubiertas y protegidas de la luz.

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

10

Con respecto a la actividad de ATX, los compuestos de la invención tenían los siguientes valores de CI_{50} :

CI_{50} (μ M)	Nº de ejemplo
Menos de 0,5 μ M	4, 24
de 0,5 μ M a 5 μ M	1, 3, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 19, 20, 26, 27
Mayor de 5 μ M	2, 8, 10, 11, 17, 18, 21, 22, 23, 25, 28

Ensayo de diferenciación de OPC

15

Se hicieron crecer poblaciones enriquecidas en oligodendrocitos a partir de ratas Sprague Dawley hembra de día posnatal 2 (P2). Se diseccionó el prosencéfalo y se dispuso en solución salina tamponada de Hank (HBSS; Invitrogen, Grand Island, NY). Se cortó el tejido en fragmentos de 1 mm y se incubó a 37 °C durante 15 minutos en tripsina al 0,01 % y ADNasa 10 μ g/ml. Se sembraron las células disociadas en matraces de cultivo de tejido T75 recubiertos con poli-L-lisina y se hicieron crecer a 37 °C durante 10 días en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con suero fetal de ternero al 20 % (Invitrogen). Se recogieron células OPC A2B5⁺ agitando el matraz durante una noche a 200 rpm y a 37 °C, dando como resultado una población pura al 95 %.

20

Para el ensayo de diferenciación, se aplicaron antagonista 2 μ M y 20 μ M o las mismas concentraciones de vehículo (DMSO) a OPC cultivadas en medios que contienen CNTF/T3. Después de incubación de 3 días, se lisaron las células con 80 μ l de tampón de lisis (HEPES [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico] 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 1,5 mM, ácido etilenglicoltetraacético [EGTA] 1 mM, 1 % de Triton X-100 y 10 % de glicerol) durante 30 minutos a 4 °C. Después de centrifugación a 14.000 g durante 15 minutos, se hirvieron los sobrenadantes en tampón de muestra de Laemmli, se sometieron a PAGE-SDS al 4-20 % y se analizaron por transferencia Western con anticuerpos anti-MBP, anti-glicoproteína asociada a mielina (MAG) o anti-beta actina. Los anticuerpos secundarios usados eran IgG-HRP (peroxidasa de rábano picante) anti-ratón e IgG-HRP anti-conejo, respectivamente.

30

Ensayo de mielinización de DRG-OPC

35

Se diseccionaron neuronas neocorticales embrionarias de ratas Sprague Dawley del día embrionario 18 (E18), se sembraron entonces en cubreobjetos recubiertos con poli-D-lisina (100 μ g/ml) y se hicieron crecer en medio neurobasal suplementado con B27 (Invitrogen) durante una semana. Se preparan OPC A2B5⁺ como se describe anteriormente y se añaden entonces a las neuronas neocorticales cultivadas. Un día después, se aplican a los cocultivos diferentes concentraciones de un antagonista de receptor S1P4 o inhibidor de ATX y reactivos de control. Se suministran cada tres días medios recientes que contienen las diferentes concentraciones de un antagonista de receptor de S1P4 o inhibidor de ATX o compuestos de control. Después de 10 días, se someten los cocultivos a electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (PAGE-SDS)/análisis de transferencia Western para cuantificar MAG, MBP y MOG.

40

45

Ensayo de remielinización en cultivo de sección de cerebro

Se toman aproximadamente 3 a 4 secciones de 300 μ m consecutivas de la unión del cuerpo calloso con el hipocampo en ratas Sprague Dawley del día posnatal 17 (Charles River, Willmington, MA). Se cultivan las secciones en DMEM basal suplementado con 25 % de suero equino durante 3 días, antes de tratarse con LPC 6 mg/ml (Sigma L-4129) durante 3 días adicionales. Se cambia entonces el medio y se incuban las secciones con medio que contiene un antagonista de receptor de S1P4 o inhibidor de ATX o control de vehículo durante un periodo final de 3 días, después del cual se visualiza la mielinización por tinción con oro negro (Millipore, Bedford, MA) siguiendo el

50

protocolo del fabricante. Se adquieren las imágenes usando un microscopio Leica M420 (Bannockburn, IL) y se analiza la intensidad de tinción del cuerpo calloso usando el software Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Se usan 3 o 4 secciones de cerebro por cada grupo de tratamiento.

5 Modelo de desmielinización de lisolecitina

Se anestesian ratas Sprague Dawley adultas (220-260 g) por inyección intraperitoneal de un cóctel consistente en ketamina (35 mg/kg), xilazina (6 mg/kg) y acepromazina (1 mg/kg). Se afeita el dorso del animal desde la región torácica inferior a la lumbar, posteriormente se desinfecta con isopropanol al 70 %, solución jabonosa de Betadine e isopropanol al 70 % de nuevo. Se dispone entonces el animal en un marco estereotáxico.

Después de asegurar un nivel anestésico adecuado, se hace una incisión en la piel a lo largo de la línea media sobre la región torácica. Se hace una incisión en la fascia dorsal y se separan los músculos paraespinales de las apófisis espinosas de las vértebras torácicas T-9 a T-11. Se destruye la vértebra T-10 y se retira la lámina con micropinzas de osteotomía. Una vez se expone la región de la médula espinal dorsal, se inserta una aguja de vidrio microcapilar en la columna dorsal a una profundidad de 0,6 mm. Se inyecta el reactivo desmielinizante, 1,5 µl de lisolecitina al 1 % (LPC, Sigma# L1381) en solución salina con una tasa de infusión de 2 nl/s controlada por una microbomba (World Precision Instrument #micro4). Una vez se completa la inyección, se dispone la aguja durante 1 min adicional antes de la retirada. Se cierran los músculos paraespinales y la fascia lumbar con sutura (nº 5, seda). Se cierra la incisión cutánea con grapas de herida. Se permiten recuperar los animales de la anestesia y se observan en la incubadora humidificada.

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

Tres días después de la cirugía primaria, se inyectan los tratamientos con antagonista del receptor S1P4 o inhibidor de ATX (30 pmol), LPA (30 pmol) o control (DMSO al 0,1 % en solución salina) en la región de inyección primaria en un volumen de 1,5 µl con la misma velocidad de infusión que se indica anteriormente. Nueve días después de la cirugía primaria, se anestesian los animales y se perfunden por vía transcardiaca con heparina (10 ui/ml) en solución salina seguida de PFA al 4 % en PBS. Se retiran las médulas espinales y se fijan posteriormente en PFA durante una noche. Se cortan entonces las médulas a un grosor de 100 µm longitudinalmente, se tiñen entonces con azul Loexol Fast al 1 % y se valora la evaluación histológica para remielinización y reparación al microscopio.

Para tratamiento sistémico, se administran a los animales una vez al día diariamente por vía intraperitoneal un antagonista de receptor S1P4 o inhibidor de ATX (10 mg/kg) o control (HPCD (hidroxipropil-β-ciclodextrina) al 15 %) 2 días después de la cirugía primaria. Nueve días después de la cirugía primaria, se sacrifican los animales y se procesan las médulas espinales como se indica anteriormente.

Ensayos de cribado in vivo

Medida de linfocitos en circulación: Se disuelven los compuestos en HPCD al 30 %. Se administra a ratones (C57b1/6 macho de 6-10 semanas de edad) 0,5 y 5 mg/kg de un compuesto por sonda nasogástrica. Se incluye HPCD al 30 % como control negativo.

Se recoge sangre del seno retroorbital 5 y 24 horas después de la administración de fármaco bajo anestesia corta con isoflurano. Se someten muestras de sangre completa a análisis de hematología. Se determinan los recuentos de linfocitos periféricos usando un analizador automatizado (HEMAVET™ 3700). Se tiñen subpoblaciones de linfocitos sanguíneos periféricos por anticuerpos específicos conjugados con fluorocromo y se analizan usando un clasificador celular activado por fluorescencia (FACSCALIBUR™). Se usan tres ratones para valorar la actividad de agotamiento de linfocitos de cada compuesto cribado.

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

Modelo de dolor inflamatorio por CFA

En el modelo de CFA (adyuvante completo de Freund), se anestesian ratas SD macho adultas (250-300 g) con inhalación de isoflurano (4,5 % de inducción/2,0 % de mantenimiento). Se usa H37 RA de *M. tuberculosis* termoinactivada (no viable) suspendida a una concentración de 1,0 mg/ml en adyuvante incompleto de Freund (Chondrex Inc., nº de catálogo 7008). El día 0, se perfunde lentamente una inyección intradérmica (i.d.) de 100 µl de

- 5 CFA (aceite/solución salina 1:1) en la almohadilla derecha de las ratas. El día 1, se realiza la prueba de alodinia táctil de valor basal: las ratas que desarrollan una respuesta dolorosa sensible se inscriben en el estudio. El día 2, se dosifican una vez por vía oral a las ratas vehículo o compuesto de prueba, luego a las 2 h, 4 h, 6 h y 24 h después de la dosificación se ensaya en todas las ratas la respuesta de alodinia mecánica.
- 10 Se ensaya la alodinia táctil como sigue. Se dispone una rata en una cámara de observación de Plexiglas elevada (aproximadamente 4"x6"x10") que tiene un suelo de malla de rejilla de alambre (1 cm² de espaciado) bajo jaulas de policarbonato. Se permite aclimatar la rata a las condiciones experimentales durante 20 minutos antes de empezar a ensayar. Después de que se calme la rata, se valora la alodinia táctil usando una serie de filamentos de von Frey en el intervalo de 2,04-28,84 g (Stoelting, Wood Dale, IL). Se presenta presión graduada en un área localizada de la
- 15 superficie plantar de la pata mediante el uso de pelos de von Frey (monofilamentos que están calibrados para doblarse a una presión conocida). Se registra la repuesta al pelo de von Frey, como la retirada por la rata de la pata ensayada, que es seguida habitualmente por alzamiento y lamida. Se usa una serie de filamentos para determinar la respuesta umbral usando el procedimiento de "arriba-abajo" establecido. Se ensaya cada pata 4-6 veces repetidamente con 1-2 segundos (modificado de Seltzer y col., 1991) entre cada sonda para valorar precisamente el
- 20 comportamiento. Un alzamiento brusco de la pata se puntúa como respuesta positiva.

Modelo de dolor neuropático en rata

Cirugía de lesión de constricción crónica (CCI): En el modelo de CCI (Bennet y Xie, *Pain*, 1989), se anestesian ratas SD macho adultas (250-275 g) con inhalación de isoflurano (4,5 % inducción/2,0 % mantenimiento). Se practica la cirugía en condiciones asépticas e implica exponer el nervio ciático al nivel de medio muslo. Se usa lubricante ocular según sea necesario para prevenir el secado de córnea. Después de afeitar y desinfectar la piel (Betadine seguido de etanol al 70 %), se realiza una pequeña incisión justo caudal al bíceps femoral. Se tiene cuidado de no perturbar el nervio ciático. Se eleva ligeramente el nervio, se insertan 4 ligaduras flojas de sutura de catgut crómica 4-0 bajo el

- 30 nervio y se atan entonces de forma floja alrededor del mismo. Las suturas restringen el nervio pero no lo estrangulan. Previamente a la inserción del catgut crómico, se aclara dos veces con solución salina estéril. Se cierra la incisión con grapas de herida y se permiten recuperar las ratas de la anestesia en una almohadilla térmica con agua circulante antes de devolverlas a sus jaulas de alojamiento. En los controles ficticios, se abre la piel y se identifica y eleva el nervio ciático, pero no se atan suturas alrededor del nervio. Se criba en todas las ratas la
- 35 respuesta de dolor alrededor del día 7 poscirugía y solo las ratas con respuesta de dolor sensible se inscriben en el estudio.

Se dosifican por vía oral a los animales dos veces al día 3 veces por semana vehículo o compuesto de prueba poscirugía los días 10, 12, 14, 17, 19 y 21, y se ensayan también en los animales con el mismo calendario tres tipos

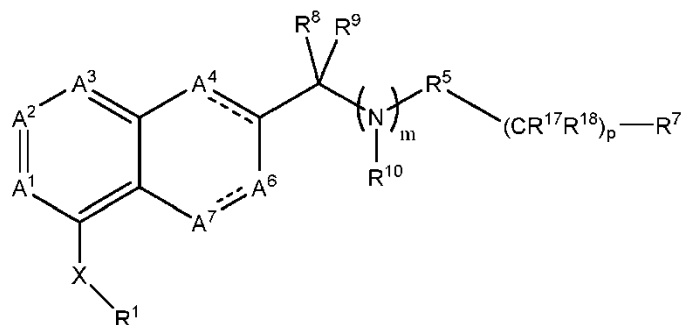
- 40 de dolor neuropático: hiperalgesia térmica, alodinia táctil e incapacitación.
- (1) Hiperalgesia térmica plantar: Se ensaya en las ratas la hiperalgesia usando un dispositivo plantar (Ugo Basile Inc., nº de cat. 37370). Después de la aclimatación a la sala de ensayo, se disponen las ratas en un suelo de vidrio elevado debajo de jaulas de plástico transparente invertidas y se dirige una fuente de calor radiante debajo del vidrio a la superficie plantar media de la pata trasera, después de cesar cualquier comportamiento exploratorio. El
- 45 encendido de la luz activa un cronómetro, que termina con una respuesta de retirada de la pata trasera. Se usa un tiempo de corte de 30 segundos para evitar la lesión de tejido en ausencia de respuesta. Se mide el valor de latencia de retirada medio de tres ensayos de la pata trasera ipsilateral con al menos 5-10 minutos entre cada ensayo para evitar cualquier lesión de tejido.
- (2) Se ensaya la alodinia táctil como se describe anteriormente.
- 50 (3) Incapacitación: La prueba de incapacitación mide el peso que la rata dispone en cada una de sus patas traseras. Se dispone la rata en una caja de Plexiglas transparente pequeña (6" de largo x 3" de ancho x 4" de alto). Se inclina la caja y se abre la parte delantera. Se dispone la rata en la caja de modo que sus patas traseras estén en la porción trasera (inferior) de la caja y las patas delanteras estén en la parte delantera (elevada) de la caja. La cabeza de la rata está en la abertura en la parte delantera de la caja. Se dispone la caja en una balanza dividida de tal modo que
- 55 cada una de las patas traseras de la rata esté en uno de los dos platos de carga de la balanza. Se mide entonces el peso que la rata dispone en cada pata trasera. El procedimiento es rápido (aproximadamente 10 s) y no causa ningún dolor al animal.

Están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones otras realizaciones.

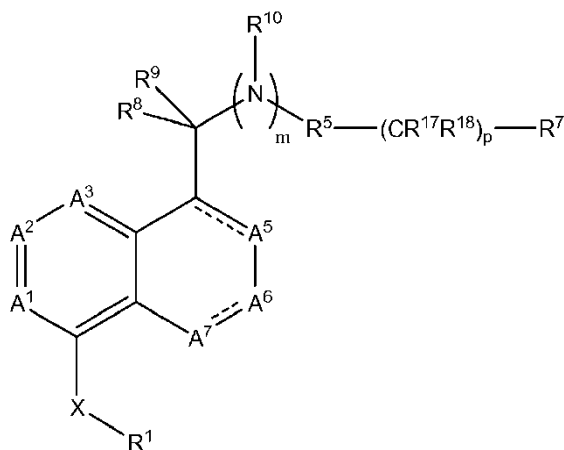
60

REIVINDICACIONES

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



(II);



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

"-----" indica un doble enlace;

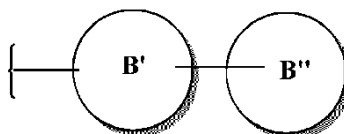
A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ y A⁷ son CR²;

X es O;

R¹ es un alquilo C₆₋₂₀, un carbociclilo C₃₋₁₄, un heterociclilo de 3 a 15 miembros, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros, donde el heterociclilo y el heteroarilo comprenden de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre N, S u O, y donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 6 R⁶ independientemente seleccionados;

R², para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halogenocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈, halogenocicloalcoxi C₃₋₈, alcanoílo C₁₋₆, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcanoil C₁₋₆-oxi, carbamoílo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, alquil C₁₋₆-amido, mercapto, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoílo, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo y alquil C₁₋₆-sulfonamido;

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



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

donde R⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 R¹¹ independientemente seleccionados;

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

R⁷ es COOR¹⁵;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

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

R¹⁵, para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; donde el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, N o S; y donde R¹⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N,N-di-(alquilo C₁₋₄)amino, carbamoilo, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N,N-di(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, alquilo C₁₋₄-amido, alquilo C₁₋₄-sulfonilo, alquilo C₁₋₄-sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(dialquilo C₁₋₄)sulfamoilo;

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

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

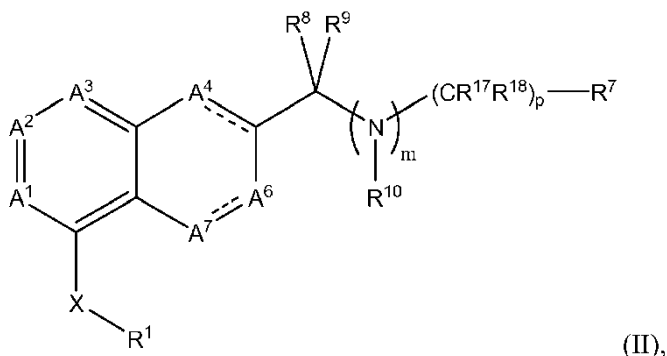
R^a y R^b, para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ o halogenocicloalquilo C₃₋₈;

r es independientemente 0, 1 o 2;

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

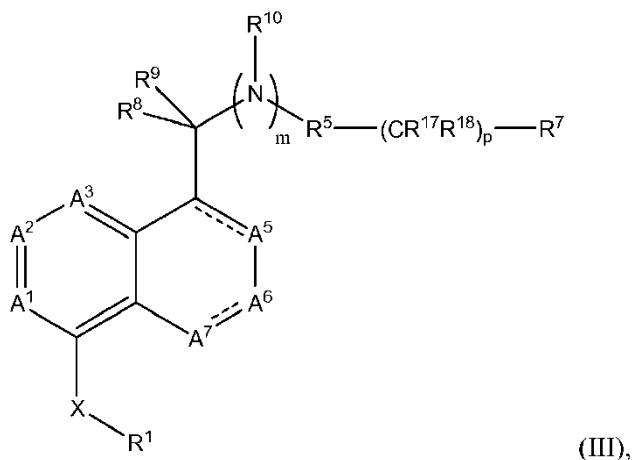
p es 0 o un entero de 1 a 6.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se representa por la fórmula estructural (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se representa por la fórmula estructural (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

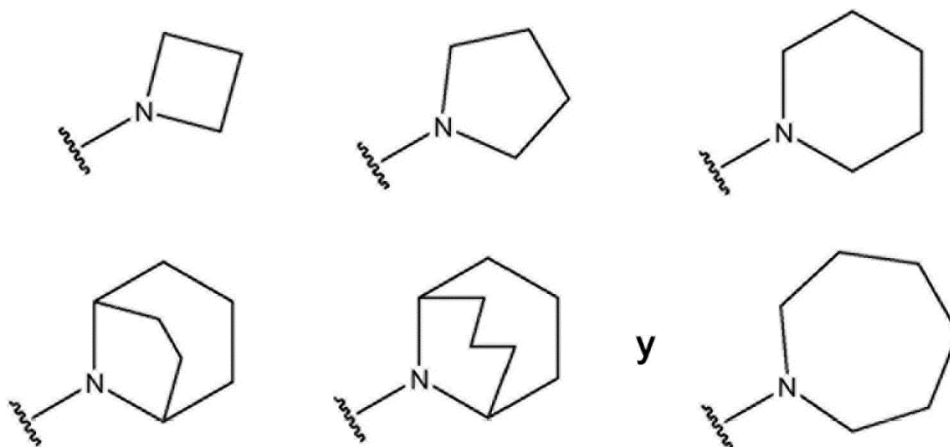
5 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es un ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 independientemente seleccionados.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable
10 del mismo,

(i) donde:

m es 0; y

R^5 se selecciona del grupo consistente en:



15

o

(ii) donde:

m es 1; y

20 R^5 es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{11} independientemente seleccionados.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^7 es COOH.

25

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de entre el grupo consistente en:

ácido 8-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

- ácido 9-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 3-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 2-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxílico;
 5 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico;
 ácido 3-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 10 ácido 1-((5-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 15 ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 20 ácido 1-((5-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-ciclopentilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 25 ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 9-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 8-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; y
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 35 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, el tratamiento o la reducción de síntomas de una afección mediada por la actividad de SIP en un mamífero.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal
 40 farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, el tratamiento o la reducción del color crónico en un mamífero.
11. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el dolor crónico es dolor inflamatorio y opcionalmente donde el dolor crónico es dolor neuropático.
- 45 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada del grupo consistente en esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno inflamatorio crónico, asma, una neuropatía inflamatoria, artritis, rechazo de trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus
 50 eritematoso, psoriasis, una lesión por isquemia-reperusión, un tumor sólido, una metástasis tumoral, una enfermedad asociada a la angiogénesis, una enfermedad vascular, una afección de dolor, una enfermedad vírica aguda, una afección intestinal inflamatoria, diabetes insulín dependiente, diabetes no insulín dependiente, una fibrosis pulmonar o una malignidad pulmonar en un mamífero.
- 55 13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde la afección es esclerosis múltiple.
14. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde la afección es artritis reumatoide.
15. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto se usa en
 60 combinación con una cantidad efectiva de uno o más fármacos seleccionados de entre el grupo consistente en: un

corticosteroide, un broncodilatador, un antiasmático, un antiinflamatorio, un antirreumático, un inmunosupresor, un antimetabolito, un agente inmunomodulador, un antipsoriásico y un antidiabético.