

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 444**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00	(2006.01)	C07D 217/26	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 233/64	(2006.01)
C07D 473/30	(2006.01)	C07D 241/12	(2006.01)
C07C 235/66	(2006.01)	C07D 257/04	(2006.01)
C07C 255/25	(2006.01)	C07D 305/08	(2006.01)
C07C 261/04	(2006.01)	C07D 333/70	(2006.01)
C07C 311/51	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)		
C07D 213/61	(2006.01)		
C07D 213/73	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2020** **PCT/US2020/028363**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020** **WO20214734**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2020** **E 20791635 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024** **EP 3956033**

54 Título: **Compuestos bicíclicos**

30 Prioridad:

16.04.2019 US 201962834671 P

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

22.04.2025

73 Titular/es:

VIVACE THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
1510 Fashion Island Blvd., Suite 310
San Mateo, CA 94404, US

72 Inventor/es:

KONRADI, ANDREI W. y
LIN, TRACY TZU-LING TANG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 014 444 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 bicíclicos

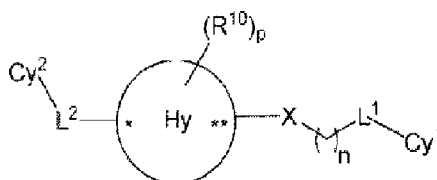
5 Campo técnico

La presente invención se refiere a determinados compuestos bicíclicos como se define en el presente documento, a composiciones farmacéuticas que comprenden esos compuestos y a aquellos compuestos para su uso en determinados métodos de terapia.

10 Antecedentes de la divulgación

YAP y TAZ son coactivadores transcripcionales de la red de la vía Hippo y regulan la proliferación, migración y apoptosis celular. La inhibición de la vía Hippo promueve la translocación de YAP/TAZ al núcleo, en donde YAP/TAZ interactúan con factores de transcripción del dominio asociado al potenciador transcripcional (TEAD) y coactivan la expresión de genes diana y promueven la proliferación celular. La hiperactivación de YAP y TAZ y/o mutaciones en uno o más miembros de la red de la vía Hippo participan en numerosos cánceres. En el presente documento se describen inhibidores asociados con uno o más miembros de la red de la vía Hippo, tales como inhibidores de YAP/TAZ o inhibidores que modulan la interacción entre YAP/TAZ y TEAD.

El documento WO 2017/087608 A1 (26 de mayo de 2017) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula y su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos, autoinmunitarios y otros:

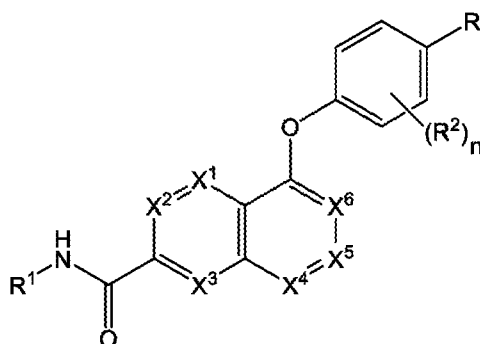


El documento WO 2018/028591 A1 (15 de febrero de 2018) describe determinados derivados de quinolina y su uso en la prevención o el tratamiento de indicaciones asociadas con la angiogénesis.

30 Sumario de la invención

En el presente documento se proporcionan compuestos bicíclicos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. En algunas realizaciones, los compuestos en cuestión son útiles para el tratamiento del cáncer.

En un aspecto, la invención es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



Fórmula (I)

en donde:

X¹ es CR^X;
 cada X² y X³ es CR^Y;
 cada X⁴, X⁵ y X⁶ es CR^X;
 cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo

C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

cada R^Y es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R es halógeno, nitro, -CN, -OR³, -SR³, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³ o fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir;

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³; y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir y triazinilo sustituido o sin sustituir; o

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ y piridinilo;

cada R² es independientemente halógeno, nitro, -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir;

y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En el presente documento se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos se seleccionan por un experto en el campo para proporcionar compuestos y restos estables.

En otro aspecto, la invención es un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de la Tabla 1 (cabe apreciar que los compuestos que están anotados con un asterisco (*) en la Tabla 1 son Compuestos de referencia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento presentan una Cl₅₀ de no más de 10 µM.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento presentan una Cl₅₀ de no más de 3 µM.

En otro aspecto, la invención es una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención es un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en:

- a) un método para inhibir una o más proteínas abarcadas por, o relacionadas con, la vía Hippo;
- b) un método para inhibir el coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador transcripcional de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP); o
- c) un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal.

En otro aspecto, la invención es un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite, en donde el cáncer se selecciona de mesotelioma, carcinoma hepatocelular, meningioma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, schwannoma, cáncer de pulmón, carcinoma de vejiga, neurofibromas cutáneos, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma adenoescamoso de endometrio, carcinoma anaplásico de tiroides, adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma de esófago, cáncer de ovario, adenocarcinoma seroso de ovario, melanoma y cáncer de mama.

En otro aspecto, la invención es un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la nefropatía poliquística o la fibrosis hepática en un sujeto que lo necesite.

Breve descripción de los dibujos

Diversos aspectos de la divulgación se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente divulgación haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en la que se utilizan los principios de la divulgación y los dibujos adjuntos de los cuales:

La figura 1 ilustra una representación esquemática de la red de señalización Hippo. Los componentes de la vía Hippo sombreados en gris oscuro indican componentes que inhiben la actividad de YAP/TAZ. Los componentes de la vía Hippo sombreados en gris claro indican componentes que promueven la actividad de YAP/TAZ. Las puntas de flecha puntiagudas y romas indican interacciones activadoras e inhibidoras, respectivamente. Abreviaturas: α -CAT (α -catenina), AJUB (Ajuba), AMOT (Angiomotina), β -TRCP (proteína que contiene repeticiones de transducción β), CK1 (caseína cinasa 1), CRB (Crumbs), E-CAD (E-cadherina), EX (expandida), GPCR (receptor acoplado a proteína G), HIPK (proteína cinasa que interactúa con el homeodominio), KIBRA (riñón-cerebro), LATS (supresor de tumores grandes), LGL (larvas gigantes letales), MASK (KH simple de anquirina múltiple), MER (Merlina), MOB (aglutinante de Mps uno), MST (similar a estéril 20 de mamífero), PALS (proteína asociada a Lin-7), PATJ (proteína de unión estrecha asociada a Pals1), PP2A (proteína fosfatasa 2A), PTPN14 (proteína tirosina fosfatasa, tipo de no receptor 14), RASSF (factor asociado a Ras), SAV (Salvador), SCRIB (Scribble), SIK (cinasa inducible por sal), TAO (proteína de mil y un aminoácidos), TAZ (coactivador transcripcional con motivo de unión a PDZ), TEAD (proteína de dominio TEA), VGL4 (similar a Vestigial 4), WBP2 (proteína de unión al dominio WW 2), YAP (proteína asociada a Yes), ZO (Zonula occludens), ZYX (zixina).

La figura 2 ilustra una representación esquemática de la vía de señalización Hippo regulada por proteínas G alfa.

Descripción detallada de la divulgación

Las referencias a métodos de tratamiento en la presente divulgación deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en esos métodos.

Terminología específica

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la materia objeto reivindicada. Obsérvese que la descripción general anterior y la descripción detallada a continuación tienen una finalidad únicamente ilustrativa y explicativa y no restringen ninguna materia objeto reivindicada. En la presente solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Cabe señalar que, como se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", e "incluido/a", no es limitante.

Como se usan en el presente documento, en algunas realizaciones, los intervalos y cantidades se expresan como "aproximadamente" un valor o intervalo particular. Aproximadamente también incluye la cantidad exacta. Por lo tanto, "aproximadamente 5 μ l" significa "aproximadamente 5 μ l" y también "5 μ l". Generalmente, el término "aproximadamente" incluye una cantidad que se espera que esté dentro del error experimental.

Los encabezamientos de sección usados en el presente documento tienen fines organizativos únicamente y no deben considerarse limitantes de la materia objeto descrita.

Como se usan en el presente documento, los términos "individuo(s)", "sujeto(s)" y "paciente(s)" significan cualquier mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el mamífero no es un ser humano. Ninguno de los términos requiere ni está limitado a situaciones caracterizadas por la supervisión (por ejemplo, constante o intermitente) de un trabajador de la salud (por ejemplo, un médico, una enfermera titulada, una enfermera practicante, un médico asistente, un celador o un trabajador de cuidados paliativos).

Como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado más adelante.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.
 "Ciano" se refiere al radical -CN.
 "Hidroxilo" se refiere al radical -OH.
 "Nitro" se refiere al radical -NO₂.
 "Oxa" se refiere al radical -O-.
 "Oxo" se refiere al radical =O.
 "Tioxo" se refiere al radical =S.
 "Imino" se refiere al radical =N-H.
 "Oximo" se refiere al radical =N-OH.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena de lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₅). En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₃). En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C₁). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₁₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₃-C₅). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*tert*-butilo), 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Amino-alquilo" se refiere a un radical de fórmula: -alquil-NH₂.

"Hidroxi-alquilo" se refiere a un radical de fórmula: -alquil-OH.

"Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-alquilo, donde alquilo es una cadena alquilo como se ha definido anteriormente.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical hidrocarburo de cadena de lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. En algunas realizaciones, los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical son a través de un carbono en la cadena de alquileno o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. En determinadas realizaciones, un alquileno comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquileno comprende un átomo de carbono

(por ejemplo, alquileo C_1). En otras realizaciones, un alquileo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquileo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquileo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_3-C_5). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquileo está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tR^f$ (donde t es 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un sistema anular hidrocarburo aromático, monocíclico o multicíclico mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo anular de carbono. El sistema anular hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico contiene únicamente hidrógeno y carbono, de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema anular está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema anular del que se obtienen los grupos arilo incluye, pero sin limitación, grupos, tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquileo, alquino, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquileo opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-CN$, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquileo lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquileo lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique lo contrario.

"Arioloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O$ -arilo, donde arilo es como se ha definido anteriormente.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -arilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquileo" se refiere a un radical de fórmula $-R^d$ -arilo, donde R^d es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquileo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquileo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquileo.

"Aralquino" se refiere a un radical de fórmula $-R^e$ -arilo, donde R^e es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquino está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquino está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo.

"Carbociclilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático estable, monocíclico o policíclico, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno y, en algunas realizaciones, incluyen sistemas anulares condensados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. En algunas realizaciones, el carbociclilo está saturado, (es decir, que contiene enlaces sencillos C-C solamente) o insaturado (es decir, que contiene uno o más dobles o triples enlaces). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En determinadas realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a ocho átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_8). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a siete átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_7). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a seis átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_6). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_5). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende de tres a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_4). Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalquileo". Los ejemplos de cicloalquileos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclicos policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclilo" pretende incluir radicales carbociclicos que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquileo,

alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -CN, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquilenilo lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquilenilo lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique lo contrario.

"Carbocicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R^c-carbociclilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, flúor o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales de flúor, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. En algunas realizaciones, la parte alquilo del radical fluoroalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente por un grupo alquilo.

"Heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un radical anular no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que incluye sistemas anulares condensados o puenteados en algunas realizaciones. Los heteroátomos del radical heterociclilo están opcionalmente oxidados.

Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o completamente saturado. En algunas realizaciones, el heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del uno o más anillos. En algunas realizaciones, el heterociclilo está saturado (es decir, contiene solo enlaces sencillos) o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces). Un radical heterociclilo completamente saturado también se denomina "heterocicloalquilo". Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -CN, -R^b-CN, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquilenilo lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquilenilo lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique lo contrario.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos esqueléticos del alquilo se seleccionan de un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, NH-, -N(alquil)-, azufre o combinaciones de los mismos. Un heteroalquilo está unido al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. En una realización, un heteroalquilo es un heteroalquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, el heteroalquilo comprende 1, 2 o 3 heteroátomos. En algunas realizaciones, la parte alquilo del radical heteroalquilo está opcionalmente sustituida como se define para un grupo alquilo. Los grupos heteroalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂ o -CH₂CH₂OCH₂CH₂OH.

"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R^c-heterociclilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heterociclilo del radical heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heterocicilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -OR^c-heterociclilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena

de alquileo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical procedente de un radical anular aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, en algunas realizaciones, el radical heteroarilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos en el sistema anular está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas anulares condensados o puenteados. El uno o más heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del uno o más anillos. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 1-4 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 4-6 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-4 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un heteroarilo C₁-C₉. En algunas realizaciones, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C₁-C₅. En algunas realizaciones, un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C₅-C₉. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoioxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-SH-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenczo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquínilo, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquínilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquínilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique lo contrario.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"Heteroariloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-heteroarilo, donde heteroarilo es como se ha definido anteriormente.

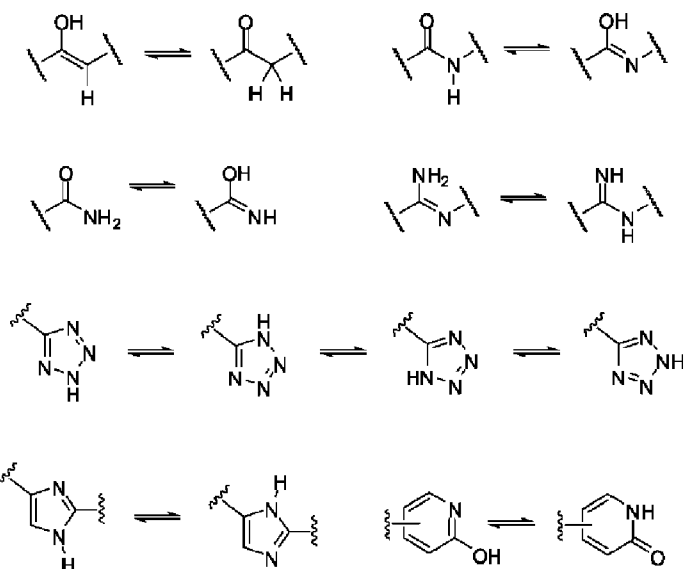
"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R^c-heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-R^c-heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene

nitrógeno, el heteroarilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento estén contempladas en la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces alquénicos y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta divulgación incluya isómeros geométricos tanto *E* como *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*). De manera análoga, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también pretenden quedar incluidas. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos *E* o *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un doble enlace alqueno. La expresión "isómero posicional" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como isómeros *orto*, *meta* y *para* alrededor de un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento, en determinadas realizaciones, existen como tautómeros. En circunstancias donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede suceder o no y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento abarque todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento son opcionalmente sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos por fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácido sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por lo tanto, las sales de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos,

monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). En algunas realizaciones, las sales de adición de ácidos de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con los que está familiarizado un experto en la técnica.

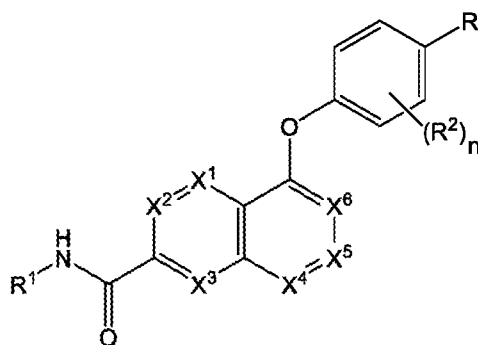
"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. En algunas realizaciones, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales procedentes de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales procedentes de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge *et al.*, *anteriormente*.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente esté afectado por el trastorno subyacente en algunas realizaciones. Para el beneficio profiláctico, en algunas realizaciones, las composiciones se administran a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

Compuestos

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos bicíclicos.

En un aspecto, la invención es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



Fórmula (I)

en donde:

X¹ es CR^X;

cada X² y X³ es CR^Y;

cada X⁴, X⁵ y X⁶ es CR^X;

cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo

C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

cada R^Y es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R es halógeno, nitro, -CN, -OR³, -SR³, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³ o fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir;

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³; y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir y triazinilo sustituido o sin sustituir; o

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ y piridinilo;

cada R² es independientemente halógeno, nitro, -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir;

y
n es 0, 1, 2, 3 o 4.

Para todas y cada una de las realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), los sustituyentes se seleccionan de entre un subconjunto de las alternativas enumeradas.

X¹ es CR^X; y cada X² y X³ es CR^Y.

Cada X⁴, X⁵ y X⁶ es CR^X.

En algunas realizaciones, cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, -OR³, -SR³, -CN, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; y cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, -OR³, -SR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir; y cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂C(=O)OH, -CH₂C(=O)OCH₃, -CH₂C(=O)OCH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C=CH, ciclopropilo, ciclopropilo, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃ o -N(CH₃)S(=O)₂CH₃. En algunas realizaciones, cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -C=CH, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -SCH₃, ciclopropilo, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -N(CH₃)S(=O)₂CH₃, -S(=O)CH₃ o -S(=O)₂CH₃. En algunas realizaciones, cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, ciclopropilo, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -S(=O)CH₃ o -S(=O)₂CH₃. En algunas realizaciones, cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃ u -OCF₃. En algunas realizaciones, cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃ u -OCF₃. En algunas realizaciones, cada R^X es independientemente hidrógeno, F u -OCH₃. En algunas realizaciones, cada R^X es hidrógeno.

En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -

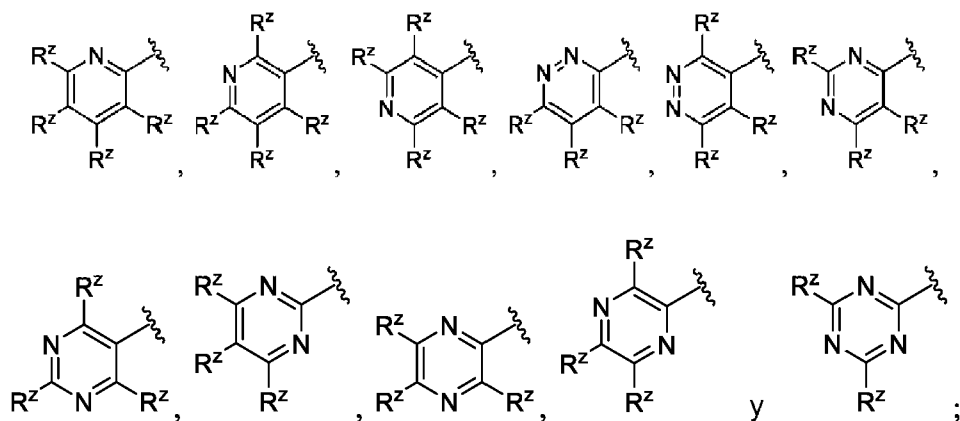
NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; y cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir; y cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂C(=O)OH, -CH₂C(=O)OCH₃, -CH₂C(=O)OCH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C=CH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃ o -N(CH₃)S(=O)₂CH₃. En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -C=CH-NH₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -N(CH₃)S(=O)₂CH₃, -S(=O)CH₃ o -S(=O)₂CH₃. En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -S(=O)CH₃ o -S(=O)₂CH₃. En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente hidrógeno, F, Cl o -CH₃. En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente hidrógeno o F. En algunas realizaciones, cada R^Y es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³; y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir y triazinilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por piridinilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por piridinilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 2-piridinilo.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de



en donde

cada R^Z es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -OH, -OCH₃, -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ y piridinilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆

sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -OH, -OCH₃, -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ y piridinilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -OH y piridinilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -NH₂ y piridinilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -OH y -NH₂. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OH. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -NH₂.

En algunas realizaciones, cada R² es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -NH₂, -NHCH₃ o -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, cada R² es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -CN, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃ o -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, cada R² es independientemente hidrógeno, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -NH₂ o -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, cada R² es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R es halógeno, nitro, -CN, -OR³, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³ o fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; y cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

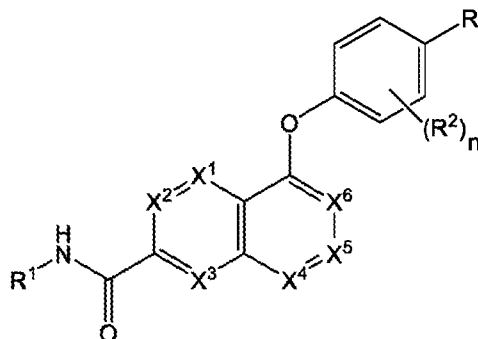
En algunas realizaciones, R es F, Cl, Br, I, nitro, -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -N(CH₃)S(=O)₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃. En algunas realizaciones, R es F, Cl, -CN, -OCF₃, -CHF₂ o -CF₃. En algunas realizaciones, R es F, Cl, -OCF₃, -CHF₂ o -CF₃. En algunas realizaciones, R es F, Cl o -CF₃. En algunas realizaciones, R es -OCF₃. En algunas realizaciones, R es -CF₃.

En algunas realizaciones, cada R² es independientemente halógeno, nitro, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; y cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, cada R² es independientemente F, Cl, Br, nitro, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -S(=O)₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)OCH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃. En algunas realizaciones, cada R² es independientemente F, Cl, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)OCH₃, -CH₃ o -CF₃. En algunas realizaciones, cada R² es independientemente F, Cl, -OCF₃ o -CF₃. En algunas realizaciones, cada R² es independientemente F o Cl.

En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4. En algunas realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones, n es 1 o 2. En algunas realizaciones, n es 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 3 o 4. En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3 o 4.

En otro aspecto, la invención es un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



Fórmula (I)

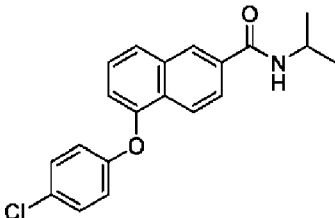
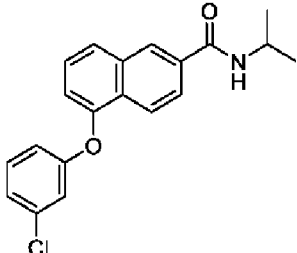
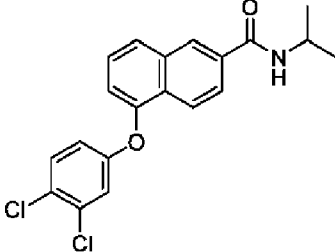
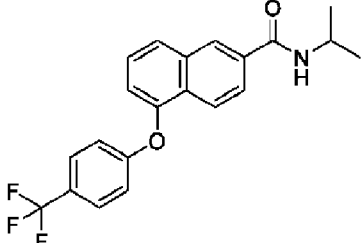
en donde:

cada X¹, X⁴, X⁵ y X⁶, es independientemente CR^X;
 cada X² y X³ es independientemente CR^Y;
 cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³,

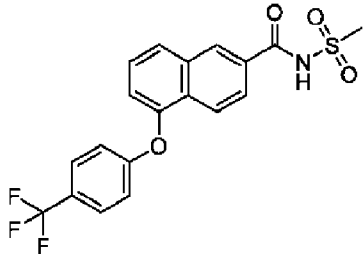
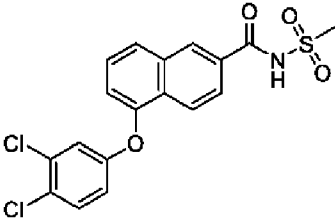
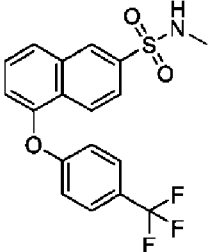
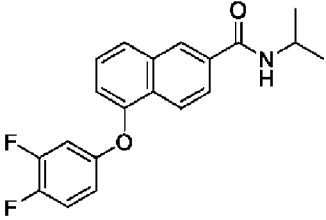
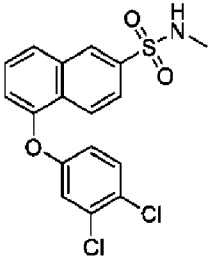
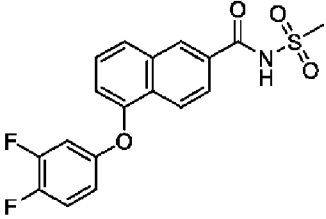
- S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir;
 cada R^Y es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³,
 -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo
 5 C₃-C₆ sustituido o sin sustituir;
 R es halógeno, nitro, -CN o fluoroalquilo C₁-C₄;
 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³; y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-
 C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o
 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin
 10 sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir
 y triazinilo sustituido o sin sustituir; o
 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -OH, -
 OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ y piridinilo;
 cada R² es independientemente halógeno, nitro, -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, alquilo C₁-
 15 C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir;
 cada R³ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; y
 n es 0, 1, 2, 3 o 4.
- En algunas realizaciones, cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -OH, -OCH₃, -
 20 OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCF₂CH₃ u -OCH₂CF₃. En algunas realizaciones, cada X¹, X⁴, X⁵ y X⁶, es CH. En algunas
 realizaciones, cada R^Y es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂CH₃. En algunas realizaciones, cada
 X² y X³ es CH. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³; y R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.
 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH u -OCH₃. En algunas
 25 realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -NH₂. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -
 CH(NH₂)CH₃, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₃, -CH(NH₂)CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂NH₂ o -C(CH₃)₂NH₂. En algunas
 realizaciones, R¹ es -CH₂NH₂. En algunas realizaciones, R¹ es -CH(NH₂)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -
 CH₂CH₂CH₂NH₂. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH(NH₂)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -
 CH(NH₂)CH₂CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH(CH₃)CH₂NH₂. En algunas realizaciones, R¹ es -C(CH₃)₂NH₂.
 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -NHCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂NHCH₃, -
 30 CH₂CH₂NHCH₃, -CH(NHCH₃)CH₃, -CH₂CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH(NHCH₃)CH₃, -CH(NHCH₃)CH₂CH₃, -
 CH(CH₃)CH₂NHCH₃ o -C(CH₃)₂NHCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂NHCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es
 -CH(NHCH₃)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH₂CH₂NHCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -
 CH₂CH(NHCH₃)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH(NHCH₃)CH₂CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -
 CH(CH₃)CH₂NHCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -C(CH₃)₂NHCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆
 35 sustituido por -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH(N(CH₃)₂)CH₃, -
 CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH(N(CH₃)₂)CH₃, -CH(N(CH₃)₂)CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂N(CH₃)₂ o -C(CH₃)₂N(CH₃)₂.
 En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R¹ es -CH(N(CH₃)₂)CH₃. En algunas
 40 realizaciones, R¹ es -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH(N(CH₃)₂)CH₃. En algunas
 realizaciones, R¹ es -CH(N(CH₃)₂)CH₂CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH(CH₃)CH₂N(CH₃)₂. En algunas
 realizaciones, R¹ es -C(CH₃)₂N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OH. En algunas
 realizaciones, R¹ es -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH(OH)CH₂CH₃, -
 CH(CH₃)CH₂OH o -C(CH₃)₂OH. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂OH. En algunas realizaciones, R¹ es -
 CH(OH)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH₂CH₂OH. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH(OH)CH₃. En
 45 algunas realizaciones, R¹ es -CH(OH)CH₂CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH(CH₃)CH₂OH. En algunas
 realizaciones, R¹ es -C(CH₃)₂OH. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OCH₃. En algunas
 realizaciones, R¹ es -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH(OCH₃)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH(OCH₃)CH₃, -
 CH(OCH₃)CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂OCH₃ o -C(CH₃)₂OCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂OCH₃. En algunas
 50 realizaciones, R¹ es -CH(OCH₃)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH₂CH₂OCH₃. En algunas realizaciones,
 R¹ es -CH₂CH(OCH₃)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH(OCH₃)CH₂CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -
 CH(CH₃)CH₂OCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -C(CH₃)₂OCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆
 sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido
 o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir y triazinilo sustituido o sin
 55 sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por piridinilo sustituido o sin sustituir. En algunas
 realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por piridinilo. En algunas realizaciones, el piridinilo es 2-piridinilo. En
 algunas realizaciones, R es F, Cl o -CF₃. En algunas realizaciones, R es F. En algunas realizaciones, R es Cl. En
 algunas realizaciones, R es -CF₃. En algunas realizaciones, cada R² es independientemente F, Cl, -OCF₃ o -CF₃. En
 algunas realizaciones, cada R² es independientemente F o Cl. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas
 60 realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 1 o 2.
- En otro aspecto, la invención es un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto
 es un compuesto de la Tabla 1 (cabe apreciar que los compuestos que están anotados con un asterisco (*) en la Tabla
 1 son Compuestos de referencia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

TABLA 1

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
1 (*)		5-(4-clorofenoxi)-N-isopropil-2-naftamida
2 (*)		5-(3-clorofenoxi)-N-isopropil-2-naftamida
3 (*)		5-(3,4-diclorofenoxi)-N-isopropilnaftaleno-2-carboxamida
4 (*)		N-isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

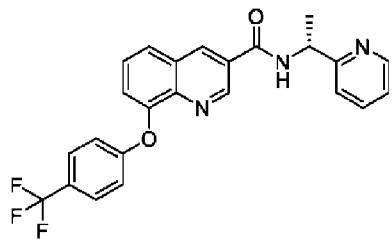
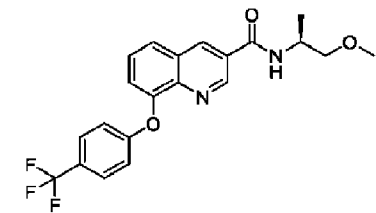
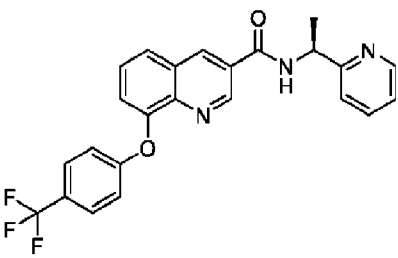
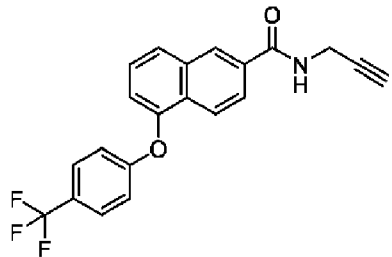
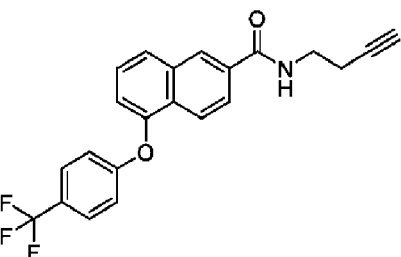
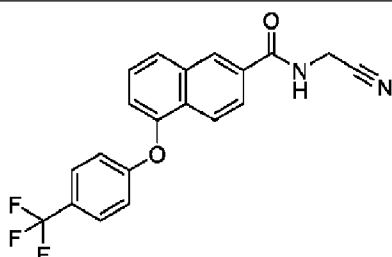
(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
5 (*)		N-(metilsulfonyl)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
6 (*)		5-(3,4-diclorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)-2-naftamida
7 (*)		N-metil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftaleno-2-sulfonamida
8 (*)		5-(3,4-difluorofenoxi)-N-isopropil-2-naftamida
9 (*)		5-(3,4-diclorofenoxi)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida
10 (*)		5-(3,4-difluorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)-2-naftamida

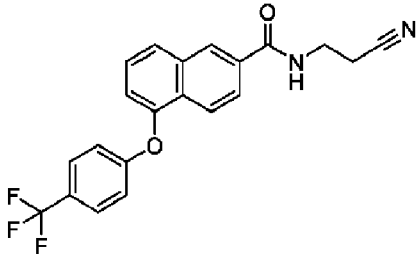
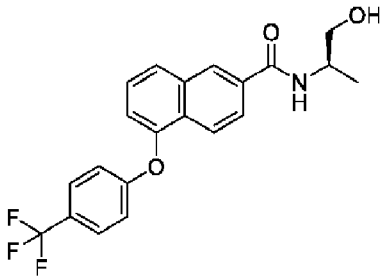
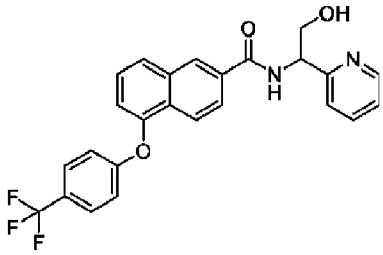
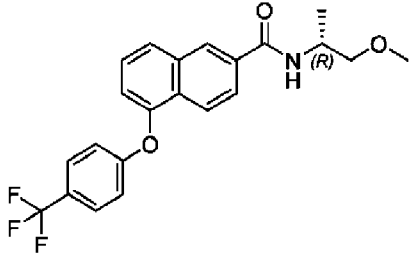
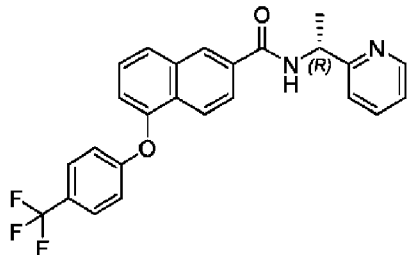
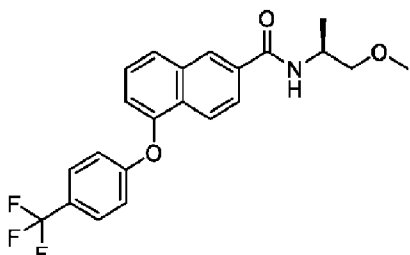
(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
11 (*)		N-isopropil-1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxamida
12 (*)		N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]-1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxamida
13 (*)		N-isopropil-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida
14 (*)		N-[2-hidroxi-1-(2-piridil)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida
15 (*)		N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida
16 (*)		N-[(1R)-2-metoxi-1-metil-etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
17 (*)		N-[(1R)-1-(2-piridil)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida
18 (*)		N-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida
19 (*)		N-[(1S)-1-(2-piridil)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida
20 (*)		N-(prop-2-in-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
21 (*)		N-(but-3-in-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
22 (*)		N-(cianometil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
23 (*)		N-(2-cianoetil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
24		(R)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
25		N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
26		(R)-N-(1-metoxipropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
27		N-[(1R)-1-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
28		(S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

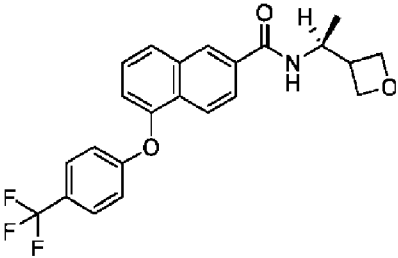
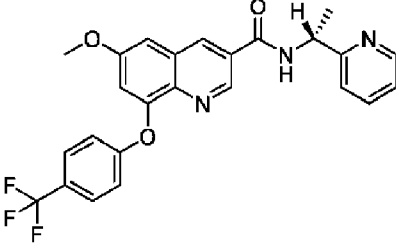
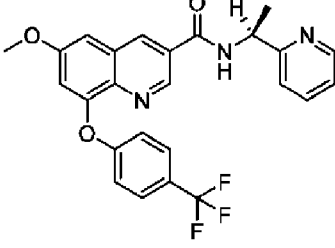
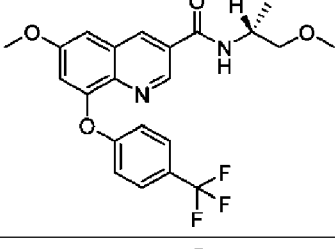
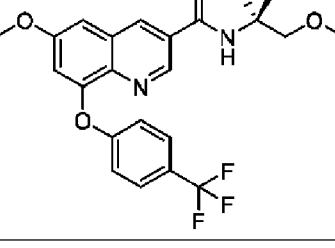
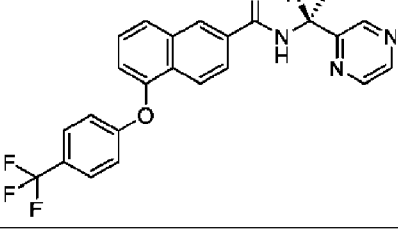
(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
29		(S)-N-(1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
30		N-(2-(metilamino)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
31 (*)		N-(2-(N-metilcianamido)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
32 (*)		N-isopropil-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
33 (*)		(R)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
34		N-(3-(metilamino)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
35 (*)		N-(3-(N-metilcianamido)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
36 (*)		N-(1-fenilciclopropil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
37 (*)		N-(3-feniloxetan-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
38 (*)		(R)-N-(1-ciclopropiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
39 (*)		(S)-N-(1-ciclopropiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
40 (*)		(R)-N-(1-(oxetan-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
41 (*)		(S)-N-(1-(oxetan-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
42 (*)		(R)-6-metoxi-N-(1-(piridin-2-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
43 (*)		(S)-6-metoxi-N-(1-(piridin-2-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
44 (*)		(R)-6-metoxi-N-(1-metoxipropan-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
45 (*)		(S)-6-metoxi-N-(1-metoxipropan-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
46		(R)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

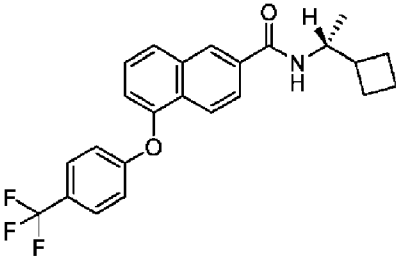
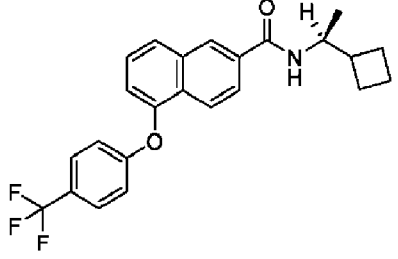
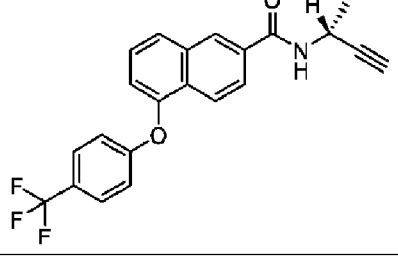
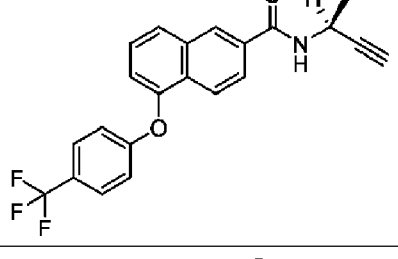
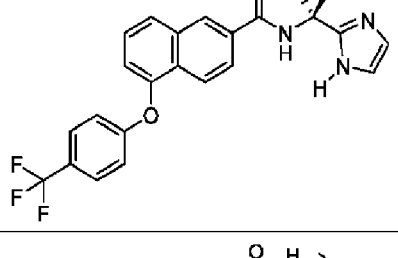
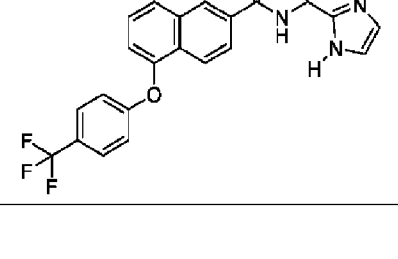
(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
47		(S)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
48 (*)		(R)-N-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
49 (*)		(S)-N-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
50 (*)		(S)-N-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
51 (*)		(R)-N-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
52 (*)		(S)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
53 (*)		(R)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
54 (*)		N-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
55 (*)		(S)-N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
56 (*)		(R)-N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
57 (*)		(R)-N-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
58 (*)		(S)-N-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
59 (*)		(R)-N-(1-ciclobutiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
60 (*)		(S)-N-(1-ciclobutiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
61 (*)		(R)-N-(but-3-in-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
62 (*)		(S)-N-(but-3-in-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
63 (*)		(S)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
64 (*)		(R)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
65		(S)-N-(1-(6-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
66		(R)-N-(1-(6-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
67 (*)		N-Isopropil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxamida
68 (*)		(R)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
69 (*)		(S)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
70 (*)		N-Isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carboxamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
71		(S)-N-(1-(4-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
72		(R)-N-(1-(4-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
73		(S)-N-(1-(4-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
74		(R)-N-(1-(4-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
75		N-(1-(4-bromopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
76		(S)-N-(1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
77		(R)-N-(1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
78		(S)-N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
79		(R)-N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
80		N-[1-(hidroximetil)-2-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
81 (*)		5,6-difluoro-N-isopropil-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
82 (*)		(R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
83 (*)		(S)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
84 (*)		5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)-N-isopropil-2-naftamida
85 (*)		5-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-N-isopropil-2-naftamida
86 (*)		N-ciano-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
87 (*)		N-[(1R)-1-(1H-indazol-7-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
88 (*)		N-[(1S)-1-(1H-indazol-7-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
89 (*)		N-[(1S)-1-metilbut-2-inil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
90 (*)		N-[(1R)-1-metilbut-2-inil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
91 (*)		N-[(1R)-1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
92 (*)		N-[(S)-1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
93 (*)		N-isopropil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-7-carboxamida
94		N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
95 (*)		N-[(1S)-1-(azetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
96 (*)		N-[(1R)-1-(azetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
97 (*)		(S)-N-(1-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzotiofeno-2-carboxamida
98 (*)		N-[(1R)-1-(2-oxo-1H-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
99 (*)		N-[(1R)-1-(2-oxo-1H-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida
100 (*)		(S)-N-(1-(1-acetilazetidin-3-il)etil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
101 (*)		(R)-N-(1-(1-acetilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
102 (*)		(R)-5,6-difluoro-N-(1-hidroxipropán-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
103 (*)		(R)-N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
104 (*)		(S)-N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
105 (*)		(R)-N-(1-(benzo[b]tiofen-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
106 (*)		(S)-N-(1-(benzo[b]tiofen-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
107		(R)-N-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
108		(S)-N-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
109		(R)-N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
110		(S)-N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
111		(S)-N-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
112		(R)-N-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
113 (*)		N-Isopropil-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
114		(R)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
115		(S)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
116 (*)		(R)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida
117 (*)		5-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftaleno-2-sulfonamida
118 (*)		N-(2-Hidroxil-1-(piridin-2-il)etil)-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida

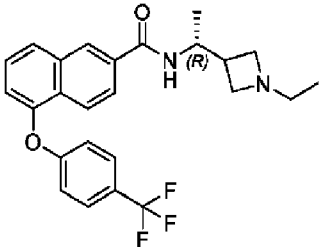
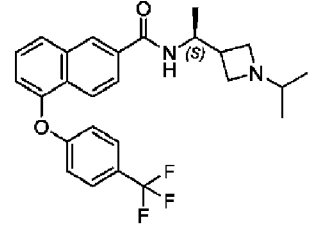
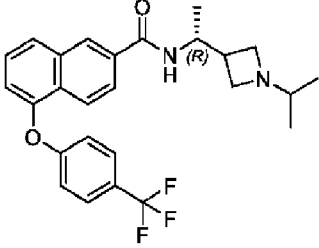
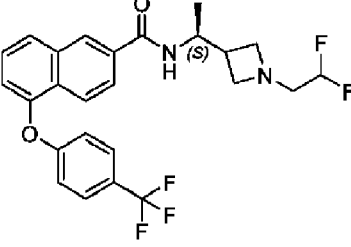
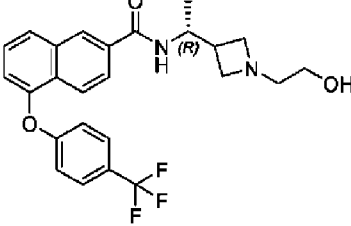
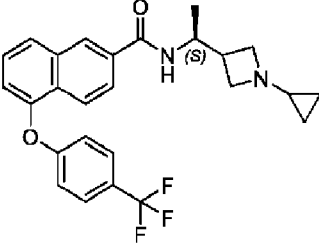
(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
119		(S)-N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
120		(R)-N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
121		N-(1,5-dihidroxi-pentan-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
122 (*)		(R)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
123 (*)		(R)-N-(1-(1-(4-hidroxi-butil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
124 (*)		(R)-N-(1-(1-(2-fluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

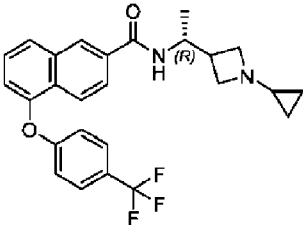
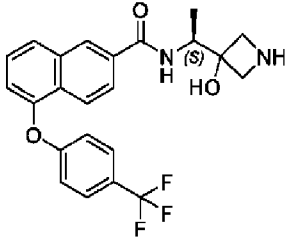
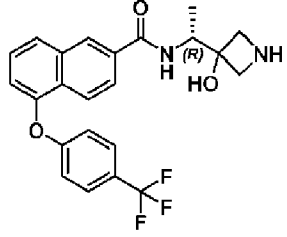
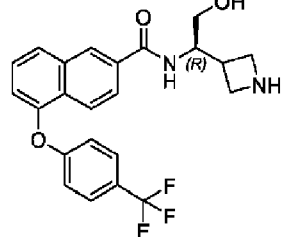
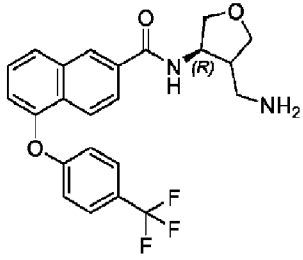
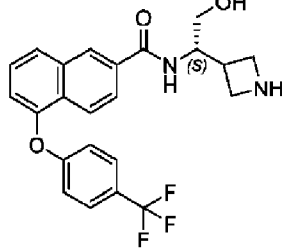
(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
125 (*)		(R)-N-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
126 (*)		(R)-N-(1-(1-metilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
127 (*)		(S)-N-(1-(1-metilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
128 (*)		(S)-N-(1-(1-(2-hidroxi)etil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
129 (*)		(S)-N-(1-(1-(2-fluoro)etil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
130 (*)		(S)-N-(1-(1-etil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
131 (*)		(R)-N-(1-(1-etilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
132 (*)		(S)-N-(1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
133 (*)		(R)-N-(1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
134 (*)		(S)-N-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
135 (*)		(R)-N-(1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
136 (*)		(S)-N-(1-(1-ciclopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
137 (*)		(R)-N-(1-(1-ciclopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
138 (*)		(S)-N-(1-(3-hidroxiacetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
139 (*)		(R)-N-(1-(3-hidroxiacetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
140 (*)		(R)-N-(1-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
141 (*)		N-((3R)-4-(aminometil)tetrahidrofurano-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
142 (*)		(S)-N-(1-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
143 (*)		N-((3S)-4-(aminometil)tetrahydrofurano-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
144		(R)-N-(4-(dimetilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
145		(R)-N-(4-(metilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
146 (*)		(R)-N-(4-(etilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
147 (*)		(R)-N-(4-((2-hidroxietil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
148 (*)		(R)-N-(4-((2-fluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

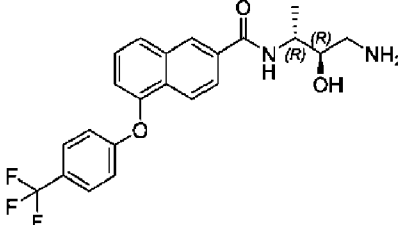
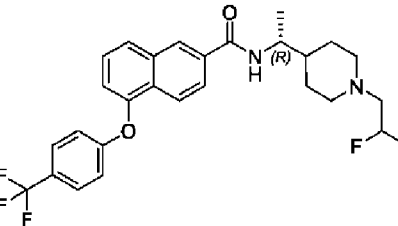
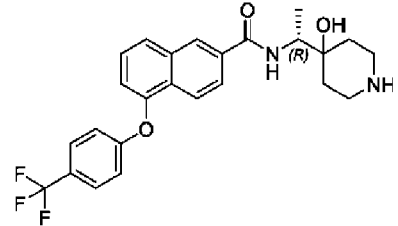
(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*)) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
149 (*)		(R)-N-(4-((2,2-difluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
150 (*)		(R)-N-(1-(piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
151 (*)		(S)-N-(1-(3-fluoroazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
152 (*)		(R)-N-(1-(3-fluoroazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
153 (*)		(R)-N-(1-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
154 (*)		(R)-N-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
155 (*)		(R)-N-(1-(1-etilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
156 (*)		(R)-N-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
157 (*)		(R)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
158		N-((2R,3R)-3,4-dihidroxiutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
159		N-((2R,3S)-3,4-dihidroxiutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
160		N-((2R,3S)-4-amino-3-hidroxiutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

(continuación)

(Los compuestos anotados con un asterisco (*) son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
161		N-((2R,3R)-4-amino-3-hidroxiбутан-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
162 (*)		(R)-N-(1-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida
163 (*)		(R)-N-(1-(4-hidroxipiperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

Preparación de los compuestos

- Los compuestos usados en las reacciones descritas en el presente documento se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, partiendo de productos químicos disponibles comercialmente y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar incluyendo Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservise Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

- Los métodos conocidos para un experto en la técnica se identifican a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations", 2.ª Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2.ª Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2.ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4.ª Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Los libros de referencia y tratados adecuados adicionales que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", En segundo lugar, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2.ª edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4.ª Edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry

of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7.^a Edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2.^a Edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

En algunos casos, los reactantes específicos y análogos se identifican a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (comuníquese con la American Chemical Society, Washington, D.C., para obtener más detalles). Los productos químicos que son conocidos pero que no están disponibles comercialmente en catálogos se preparan por empresas de síntesis química personalizadas, donde muchas de las empresas de suministro de productos químicos normales (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) ofrecen servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos descritos en el presente documento es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento se preparan como se describe en la sección de Ejemplos.

Formas adicionales de compuestos

Isómeros

Además, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como isómeros geométricos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todos los isómeros *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (*E*) y *zusammen* (*Z*), así como las mezclas correspondientes de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas en el presente documento. En algunas situaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración *R* o configuración *S*. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas correspondientes de las mismas. En realizaciones adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, resultantes de una única etapa preparativa, combinación o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, se divulgan en el presente documento complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). En algunas realizaciones, los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas diferencias. En algunas realizaciones, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral o, preferentemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En algunas realizaciones, el enantiómero ópticamente puro se recupera a continuación, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé lugar a la racemización.

Compuestos marcados

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en sus formas marcadas isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos compuestos marcados isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos compuestos marcados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. En algunas realizaciones, los ejemplos de isótopos que se incorporan en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos descritos en el presente documento, y los metabolitos, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, solvatos, hidratos o derivados de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente divulgación. Determinados compuestos marcados con isótopos, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ³H y ¹⁴C, son útiles en los ensayos de distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ³H y carbono-14, es decir, ¹⁴C, se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos

pesados tales como el deuterio, es *decir*, ^2H , produce determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos. En algunas realizaciones, los compuestos marcados isotópicamente, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, hidrato o derivado de los mismos se preparan mediante cualquier método adecuado.

5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se marcan por otros medios, incluyendo, pero sin limitación, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

10 Sales farmacéuticamente aceptables

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de dichas sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de dichas sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen grupos ácidos o básicos y, por lo tanto, reaccionan con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, formando una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la divulgación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o una base adecuados, y aislando la sal formada de este modo.

25 Solvatos

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como solvatos. La divulgación proporciona métodos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos solvatos. La divulgación proporciona además métodos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos solvatos como composiciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y, en algunas realizaciones, se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. En algunas realizaciones, los solvatos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan o se forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. Solo a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan convenientemente mediante recristalización a partir de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos incluyendo, pero sin limitación, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento existen en formas no solvatadas y solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento.

Metabolitos

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la incorporación de sustituyentes apropiados en la estructura reducirá, minimizará o eliminará una vía metabólica. En realizaciones específicas, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad de un anillo aromático a las reacciones metabólicas es, solo a modo de ejemplo, un halógeno o un grupo alquilo.

En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se metabolizan tras su administración a un organismo que lo necesite para producir un metabolito que se usa a continuación para producir un efecto deseado, incluido un efecto terapéutico deseado.

55 Composiciones farmacéuticas

En determinadas realizaciones, el compuesto como se describe en el presente documento se administra como un producto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en el presente documento excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado en función de una vía de administración elegida y de la práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21.^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Por consiguiente, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en el presente documento, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato,

solvato o N-óxido del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El uno o más portadores (o uno o más excipientes) son aceptables o adecuados si el portador es compatible con los demás ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

- 5 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En determinadas realizaciones, el compuesto como se describe en el presente documento es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente el 5 %, o menos de aproximadamente el 1 %, o menos de aproximadamente el 0,1 %, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como intermedios contaminantes o subproductos de que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

- 15 Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), rectal, vaginal o en aerosol, aunque la forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá del grado y la gravedad de la afección que se está tratando y de la naturaleza del compuesto particular que se está usando. Por ejemplo, las composiciones divulgadas se formulan como una dosis unitaria y/o se formulan para administración oral o subcutánea.

- 25 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas de ejemplo se usan en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de un compuesto divulgado, como principio activo, en mezcla con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. En algunas realizaciones, el principio activo se combina, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, microgránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

- 30 Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, en algunos casos, el principio activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, *por ejemplo*, ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, *por ejemplo*, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición se subdivide fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

- 40 En las formas farmacéuticas sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición en cuestión se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones también comprenden agentes tamponantes en algunas realizaciones. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 55 En algunos casos, un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados se preparan usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se fabrican moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la composición en cuestión humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente se ranuran o se preparan con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

- 65 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires

farmacéuticamente aceptables. Además de la composición en cuestión, las formas farmacéuticas líquidas contienen opcionalmente diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además de la composición en cuestión, contienen opcionalmente agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, las formulaciones para administración rectal o vaginal se presentan como un supositorio, que se prepara mezclando una composición en cuestión con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo.

Las formas farmacéuticas para administración transdérmica de una composición en cuestión incluyen polvos, pulverizadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El componente activo se mezcla opcionalmente en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que se requiera en algunas realizaciones.

En algunas realizaciones, los ungüentos, pastas, cremas y geles contienen, además de una composición en cuestión, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, los polvos y pulverizadores contienen, además de una composición en cuestión, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores contienen además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.

Como alternativa, las composiciones y compuestos divulgados en el presente documento se administran mediante aerosol. Esto se consigue preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. Se podría usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, un propulsor de fluorocarbono). Se usan nebulizadores sónicos puesto que estos minimizan la exposición del agente a cizalladura, lo que da como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones en cuestión en algunas realizaciones. Habitualmente, se elabora un aerosol acuoso formulando una solución o suspensión acuosa de una composición en cuestión junto con portadores y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizantes varían según las necesidades de la composición en cuestión particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Generalmente, los aerosoles se preparan a partir de soluciones isotónicas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden una composición en cuestión junto con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se reconstituyen en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que opcionalmente contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados empleados en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. En algunas realizaciones, la fluidez adecuada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

También se contemplan formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto divulgado y un material entérico; y un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente del mismo. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago, y que son principalmente solubles en los fluidos intestinales a un pH específico. El intestino delgado es la parte del trasto intestinal (intestinos) entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, yeyuno e íleon. El pH del duodeno es de aproximadamente 5,5, el pH del yeyuno es de aproximadamente 6,5 y el pH del íleon distal es de aproximadamente 7,5. Por consiguiente, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,6, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,8, de

aproximadamente 7,0, de aproximadamente 7,2, de aproximadamente 7,4, de aproximadamente 7,6, de aproximadamente 7,8, de aproximadamente 8,0, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 8,4, de aproximadamente 8,6, de aproximadamente 8,8, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,8 o de aproximadamente 10,0. Los materiales de ejemplo incluyen ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato de succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter de metilvinilo y anhídrido maleico (serie ES de Gantrez), copolímero de metilacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etil acrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, goma laca y copal colophonium, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles en el mercado (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores es conocida o se puede determinar fácilmente *in vitro*. Lo anterior es una lista de materiales posibles, pero un experto en la técnica con el beneficio de la divulgación reconocerá que no es exhaustiva y que existen otros materiales entéricos que satisfacen los objetivos de la presente divulgación.

En algunas realizaciones, las dosis de la composición que comprende al menos un compuesto como se describe en el presente documento difieren, dependiendo del estado del paciente (por ejemplo, ser humano), es decir, el estadio de la enfermedad, el estado general de salud, la edad y otros factores que un experto en la técnica médica utilizará para determinar la dosis.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas se administran de una manera apropiada para la enfermedad que se va a tratar (o prevenir) según lo determinen los expertos en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como el estado del paciente, el tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del principio activo y el método de administración. En general, una dosis y una pauta de tratamiento adecuados proporcionan la una o más composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un mejor resultado clínico, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o más tiempo libre de enfermedad y/o de supervivencia global, o disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas se determinan generalmente usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. En algunas realizaciones, la dosis óptima depende de la masa corporal, del peso o del volumen sanguíneo del paciente.

En algunas realizaciones, las dosis orales típicamente varían de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, al día.

La red de señalización Hippo

La red de señalización Hippo (también conocida como la vía Salvador/Warts/Hippo (SWH)) es un regulador maestro de la proliferación, muerte y diferenciación celular. En algunas realizaciones, la función principal de la vía de señalización Hippo es regular negativamente los coactivadores transcripcionales, la proteína asociada a Yes (YAP) y su parólogo, el coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ (TAZ; también conocido como WWTR1) (figura 1). La cascada de cinasas Hippo fosforila e inhibe YAP/TAZ al promover su retención y degradación citoplasmática, inhibiendo así la función promotora del crecimiento regulada bajo el control de YAP/TAZ. En un estado no fosforilado/desfosforilado, YAP, también conocida como YAP1 o YAP65, junto con TAZ, se transportan al núcleo donde interactúan con la familia TEAD de factores de transcripción para regular positivamente los genes que promueven la proliferación y la migración, e inhiben la apoptosis. En algunos casos, la regulación positiva no regulada de estos genes implicados en la proliferación, la migración y la antiapoptosis conduce al desarrollo de cáncer. En algunos casos, la sobreexpresión de YAP/TAZ está asociada con el cáncer.

Otros miembros centrales de la vía de señalización Hippo comprenden las serina/treonina cinasas MST1/2 (homólogas de *Hippol/Hpo* en *Drosophila*), Lats1/2 (homólogos de *Warts/Wts*) y sus proteínas adaptadoras Sav1 (homólogo de *Salvador/Sav*) y Mob (MOBK1A y MOBK1B; homólogos de Mats), respectivamente (figura 1). En general, la cinasa MST1/2 forma complejos con la proteína de armazón Sav1, que a su vez fosforila y activa la cinasa Lats1/2. Lats1/2 también es activada por la proteína de armazón Mob. A continuación, Lats1/2 activado fosforila e inactiva a YAP o su parólogo TAZ. La fosforilación de YAP/TAZ conduce a su exportación nuclear, retención dentro del citoplasma y degradación por el sistema de proteosoma de ubiquitina.

En algunos casos, Lats1/2 fosforila a YAP en los motivos de consenso [HXRXXS]. YAP comprende cinco motivos de consenso [HXRXXS], en donde X representa cualquier residuo de aminoácido. En algunos casos, Lats1/2 fosforila a YAP en uno o más de los motivos de consenso. En algunos casos, Lats1/2 fosforila a YAP en los cinco motivos de consenso. En algunos casos, Lats1/2 fosforila en la posición de aminoácido S 127. La fosforilación de YAP S 127 promueve la unión a la proteína 14-3-3 y da como resultado el secuestro citoplasmático de YAP. La mutación de YAP en la posición S127 interrumpe así su interacción con 14-3-3 y posteriormente promueve la translocación nuclear.

Se produce una fosforilación adicional en la posición de aminoácido S381 en YAP. La fosforilación de YAP en la

posición S381 y en el sitio correspondiente en TAZ prepara a ambas proteínas para eventos de fosforilación adicionales por CK1δ/ε en el motivo de degradación, que, a continuación, envía señales para la interacción con la ubiquitina ligasa β-TRCP E3, lo que conduce a la poliubiquitinación y degradación de YAP.

- 5 En algunos casos, Lats1/2 fosforila a TAZ en los motivos de consenso [HXRXXS]. TAZ comprende cuatro motivos de consenso [HXRXXS], en donde X representa cualquier residuo de aminoácido. En algunos casos, Lats1/2 fosforila a TAZ en uno o más de los motivos de consenso. En algunos casos, Lats1/2 fosforila a TAZ en los cuatro motivos de consenso. En algunos casos, Lats1/2 fosforila en la posición de aminoácido S89. La fosforilación de TAZ S89 promueve la unión a la proteína 14-3-3 y da como resultado el secuestro citoplasmático de TAZ. La mutación de TAZ en la posición S89 interrumpe así su interacción con 14-3-3 y posteriormente promueve la translocación nuclear.

- En algunas realizaciones, la YAP/TAZ fosforilada se acumula en el citoplasma y experimenta ubiquitinación mediada por SCF^{β-TRCP} y la posterior degradación proteasomal. En algunos casos, el complejo que contiene Skp, Cullin y F-box (complejo SCF) es un complejo de ubiquitina ligasa E3 multiproteína que comprende una proteína miembro de la familia F-box (por ejemplo, Cdc4), Skp1, una proteína puente, y RBX1, que contiene un pequeño dominio RING Finger que interactúa con la enzima conjugadora de E2-ubiquitina. En algunos casos, la familia F-box comprende más de 40 miembros, en los que los miembros de ejemplo incluyen la proteína 1A que contiene la repetición F-box/WD (FBXW1A, βTrCP1, Fbxw1, hSlimb, subunidad del receptor plκappaBalfa-E3) y proteínas asociadas a la cinasa de fase S 2 (SKP2). En algunas realizaciones, el complejo SCF (por ejemplo, SCF^{βTrCP1}) interactúa con una enzima activadora de ubiquitina E1 y una enzima conjugadora de ubiquitina E2 para catalizar la transferencia de ubiquitina al sustrato YAP/TAZ. Las enzimas activadoras de ubiquitina E1 de ejemplo incluyen las codificadas por los siguientes genes: UBA1, UBA2, UBA3, UBA5, UBA7, ATG7, NAE1 y SAE1. Las enzimas conjugadoras de ubiquitina E2 de ejemplo incluyen las codificadas por los siguientes genes: UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2Z, ATG2, BIRC5 y UFC1. En algunas realizaciones, la YAP/TAZ ubiquitinada experimenta además el proceso de degradación a través del proteasoma 26S.

- En algunas realizaciones, la vía Hippo está regulada cadena arriba por varias familias diferentes de reguladores (figura 1). En algunos casos, la vía Hippo está regulada por la proteína G y sus receptores acoplados, el complejo Crumbs, reguladores cadena arriba de las cinasas MST y la unión adherente.

Interacción de YAP/TAZ con TEAD

- En algunas realizaciones, la YAP/TAZ no fosforilada y/o desfosforilada se acumula en el núcleo. Dentro del núcleo, YAP/TAZ interactúa con la familia TEAD de factores de transcripción (por ejemplo, TEAD1, TEAD2, TEAD3 o TEAD4) para activar genes implicados en la antiapoptosis y la proliferación, tales como, por ejemplo, *CTFG*, *Cyr61* y *FGF1*.

- En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento modulan la interacción entre YAP/TAZ y TEAD. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento se unen a TEAD, YAP o TAZ y evitan la interacción entre YAP/TAZ y TEAD.

Regulación de YAP/TAZ mediada por proteínas G/GPCR

- En algunas realizaciones, la vía Hippo está regulada por la familia de proteínas del receptor acoplado a proteína G (GPCR) y la proteína G (también conocida como proteínas de unión al nucleótido de guanina) (figura 2). Las proteínas G son interruptores moleculares que transmiten estímulos extracelulares a la célula a través de GPCR. En algunos casos, hay dos clases de proteínas G: GTPasas pequeñas monoméricas y complejos de proteína G heterotriméricos. En algunos casos, la última clase de complejos comprende subunidades alfa (G_α), beta (G_β) y gamma (G_γ). En algunos casos, existen varias clases de subunidades G_α: G_{q/11α}, G_{12/13α}, G_{i/oα} (inhibidor de G, otro G) y G_{sα} (estimulador de G).

- En algunos casos, los GPCR acoplados a G_α (inhibidor de G), G_{oα} (otro G), G_{q/11α} y G_{12/13α} activan YAP/TAZ y promueven la translocación nuclear. En otros casos, los GPCR acoplados a G_{sα} (estimulador de G) suprimen la actividad de YAP/TAZ, lo que conduce a la degradación de YAP/TAZ.

- En algunos casos, los GPCR acoplados a G_α (inhibidor de G), G_{oα} (otro G), G_{q/11α} y G_{12/13α} activan YAP/TAZ a través de la represión de las actividades de Lats1/2. Por el contrario, G_{sα}, en algunas realizaciones, induce la actividad de Lats1/2, promoviendo así la degradación de YAP/TAZ.

Familia G_q

- G_{qα} (también conocida como proteína G_{q/11}), participa en la vía de transducción de señal de trifosfato de inositol (IP₃) y la liberación de calcio (Ca²⁺) del almacenamiento intracelular a través de la activación de la fosfolipasa C (PLC). La PLC activada hidroliza el 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP₂) en diacilglicerol (DAG) e IP₃. En algunos casos, IP₃ se difunde a continuación a través del citoplasma hacia el RE o el retículo sarcoplásmico (RS) en el caso de las células

musculares, y a continuación se une al receptor de trifosfato de inositol (InsP3R), que es un canal de Ca^{2+} . En algunos casos, la unión desencadena la apertura del canal de Ca^{2+} y, por lo tanto, aumenta la liberación de Ca^{2+} en el citoplasma.

- 5 En algunas realizaciones, los GPCR que interactúan con $\text{G}_q\alpha$ incluyen, pero sin limitación, receptor de 5-hidroxitriptamina (receptor 5-HT) tipos 5-HT₂ y 5-HT₃; receptor adrenérgico alfa-1; receptores de vasopresina tipo 1 1A y 1B; receptor de angiotensina II tipo 1; receptor de calcitonina; receptor de histamina H1; receptor de glutamato metabotrópico, grupo I; receptores muscarínicos M₁, M₃ y M₅; y receptor asociado a trazas de amina 1.
- 10 En algunos casos, existen varios tipos de $\text{G}_q\alpha$: G_q , $\text{G}_{q/11}$, $\text{G}_{q/14}$ y $\text{G}_{q/15}$. La proteína G_q está codificada por *GNAQ*. $\text{G}_{q/11}$ está codificada por *GNA11*. $\text{G}_{q/14}$ está codificada por *GNA14*. $\text{G}_{q/15}$ está codificada por *GNA15*.

En algunos casos, las mutaciones o modificaciones de los genes $\text{G}_q\alpha$ se han asociado con el cáncer. De hecho, los estudios han demostrado que las mutaciones en $\text{G}_q\alpha$ promueven la tumorigénesis del melanoma uveal (MU). En algunos casos, se ha detectado que aproximadamente el 80 % de los casos de MU contienen una mutación en *GNAQ* y/o *GNA11*.

- En algunos casos, las mutaciones o modificaciones de los genes $\text{G}_q\alpha$ se han asociado con enfermedades congénitas. En algunos casos, se han observado mutaciones de $\text{G}_q\alpha$ en enfermedades congénitas tales como manchas de vino de Oporto y/o el síndrome de Sturge-Weber. En algunos casos, aproximadamente el 92 % de los casos de manchas de vino de Oporto albergan una mutación en *GNAQ*. En algunos casos, aproximadamente el 88 % de los casos de síndrome de Sturge-Weber albergan una mutación en *GNAQ*.
- 20

Familia $\text{G}_{12/13}$

- 25 $\text{G}_{12/13}\alpha$ modula la remodelación del citoesqueleto de actina en las células y regula los procesos celulares a través de factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF). Los GEF participan en la activación de pequeñas GTPasas que actúan como interruptores moleculares en una diversidad de vías de señalización intracelular. Los ejemplos de pequeñas GTPasas incluyen la superfamilia de GTPasas relacionadas con Ras (por ejemplo, la familia Rho tal como Cdc42), que participa en la diferenciación celular, la proliferación, la organización del citoesqueleto, el tráfico de vesículas y el transporte nuclear.
- 30 En algunas realizaciones, los GPCR que interactúan con $\text{G}_{12/13}\alpha$ incluyen, pero sin limitación, receptores purinérgicos (por ejemplo, P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆); receptores de acetilcolina muscarínicos M1 y M3; receptores de trombina [receptor activado por proteasa (PAR)-1, PAR-2]; tromboxano (TXA₂); esfingosina 1-fosfato (por ejemplo, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅); ácido lisofosfatídico (por ejemplo, LPA₁, LPA₂, LPA₃); angiotensina II (AT1); serotonina (5-HT_{2c} y 5-HT₄); somatostatina (sst); endotelina (ET_A y ET_B); colecistoquinina (CCK₁); receptores de vasopresina V_{1a}; receptores de dopamina D₅; receptores de péptidos de formilo fMLP; receptores de galanina GAL₂; receptores de prostanooides EP₃; receptores de adenosina A₁; receptores adrenérgicos α_1 ; receptores de bombesina BB₂; receptores de bradicinina B₂; receptores de detección de calcio; receptores de quimiocinas KSHV-ORF74; receptores de taquicina NK₁; y receptores de hormona estimulante de la tiroides (TSH).
- 35
- 40

En algunos casos, $\text{G}_{12/13}\alpha$ se subdivide además en los tipos G_{12} y G_{13} que están codificados por *GNA12* y *GNA13*, respectivamente.

- 45
- #### Familia $\text{G}_{i/o}$

$\text{G}_{i/o}\alpha$ (inhibidor de G, otro G) (también conocida como G_i/G_o o proteína G_i) suprime la producción de AMP cíclico 3',5' (cAMP) a partir del trifosfato de adenosina (ATP) a través de una inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa, que convierte el ATP en cAMP.

- 50 En algunas realizaciones, los GPCR que interactúan con $\text{G}_i\alpha$ incluyen, pero sin limitación, receptor de 5-hidroxitriptamina (receptor 5-HT) tipos 5-HT₁ y 5-HT₅; receptores muscarínicos de acetilcolina tales como M₂ y M₄; receptores de adenosina tales como A₁ y A₃; receptores adrenérgicos tales como α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} ; receptores de apelina; receptor de detección de calcio; receptores de cannabinoides CB1 y CB2; receptor de quimiocina CXCR4; dopaminas D₂, D₃ y D₄; receptor GABA_B; receptores de glutamato tales como receptor de glutamato metabotrópico 2 (mGluR2), receptor de glutamato metabotrópico 3 (mGluR3), receptor de glutamato metabotrópico 4 (mGluR4), receptor de glutamato metabotrópico 6 (mGluR6), receptor de glutamato metabotrópico 7 (mGluR7) y receptor de glutamato metabotrópico 8 (mGluR8); receptores de histamina tales como receptores H₃ y H₄; receptores de melatonina tales como receptor de melatonina tipo 1 (MT1), receptor de melatonina tipo 2 (MT2) y receptor de melatonina tipo 3 (MT3); receptores de niacina tales como NIACR1 y NIACR2; receptores opioides como receptores δ , κ , μ y nociceptina; receptores de prostaglandina tales como receptor de prostaglandina E 1 (EP₁), receptor de prostaglandina E 3 (EP₃), receptor de prostaglandina F (FP) y receptor de tromboxano (TP); receptores de somatostatina sst1, sst2, sst3, sst4 y sst5; y receptor asociado a trazas de amina 8.
- 55
- 60

En algunos casos, existen varios tipos de $\text{G}_i\alpha$: $\text{G}_i\alpha 1$, $\text{G}_i\alpha 2$, $\text{G}_i\alpha 3$, $\text{G}_i\alpha 4$, $\text{G}_o\alpha$, G_t , G_{gust} y G_z . $\text{G}_i\alpha 1$ está codificada por

GNAI1. G_{i2} está codificada por *GNAI2*. G_{i3} está codificada por *GNAI3*. $G_o\alpha$, la subunidad α_o , está codificada por *GNAO1*. G_t está codificada por *GNAT1* y *GNAT2*. G_{gust} está codificada por *GNAT3*. G_z está codificada por *GNAZ*.

Familia G_s

$G_s\alpha$ (también conocida como G estimuladora, subunidad alfa de G_s o proteína G_s) activa la vía dependiente de AMPc a través de la activación de la adenilato ciclasa, que convierte el trifosfato de adenosina (ATP) en AMP cíclico 3',5' (AMPc) y pirofosfato. En algunas realizaciones, los GPCR que interactúan con $G_s\alpha$ incluyen, pero sin limitación, receptor de 5-hidroxitriptamina (receptor 5-HT) tipos 5-HT₄, 5-HT₆, y 5-HT₇; receptor de hormona adrenocorticotrópica (receptor ACTH) (también conocido como receptor de melanocortina 2 o MC2R); receptor de adenosina tipos A_{2a} y A_{2b}; receptor de arginina vasopresina 2 (AVPR2); receptores β -adrenérgicos β_1 , β_2 y β_3 ; receptor de calcitonina; receptor del péptido relacionado con el gen de calcitonina; receptor de la hormona liberadora de corticotropina; receptores de la familia de receptores de dopamina similares a D₁, tales como D₁ y D₅; receptor de la hormona foliculoestimulante (receptor FSH); receptor del polipéptido inhibidor gástrico; receptor de glucagón; receptor de histamina H₂; receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina; receptores de melanocortina, tales como MC1R, MC2R, MC3R, MC4R y MC5R; receptor de la hormona paratiroidea 1; receptores de prostaglandina tipos D₂ e I₂; receptor de secretina; receptor de tirotropina; receptor asociado a aminas traza 1; y opsina de cubomedusa.

En algunos casos, existen dos tipos de $G_s\alpha$: G_s y G_{olf} . G_s está codificada por *GNAS*. G_{olf} está codificada por *GNAL*.

Reguladores adicionales de la red de señalización Hippo

En algunas realizaciones, el regulador adicional de la vía de señalización Hippo es el complejo Crumbs (Crb). El complejo Crumbs es un regulador clave de la polaridad celular y la forma celular. En algunos casos, el complejo Crumbs comprende proteínas CRB transmembrana que ensamblan complejos multiproteicos que funcionan en la polaridad celular. En algunos casos, los complejos CRB reclutan miembros de la familia de proteínas adaptadoras angiomotina (AMOT) que interactúan con los componentes de la vía Hippo. En algunos casos, los estudios han demostrado que AMOT se une directamente a YAP, promueve la fosforilación de YAP e inhibe su localización nuclear.

En algunos casos, el regulador adicional de la vía de señalización Hippo comprende reguladores de la familia de cinasas MST. Las cinasas MST controlan la integridad del citoesqueleto de la actina. En algunos casos, los reguladores incluyen cinasas TAO y cinasa de polaridad celular PAR-1.

En algunos casos, el regulador adicional de la vía de señalización Hippo comprende moléculas de la unión adherente. En algunos casos, la E-cadherina (E-cad) suprime la localización y la actividad nuclear de YAP mediante la regulación de la actividad de MST. En algunas realizaciones, la proteína α -catenina asociada a E-cad regula YAP mediante el secuestro de complejos YAP/14-3-3 en el citoplasma. En otros casos, los miembros de la familia de proteínas Ajuba interactúan con la actividad cinasa Lats1/2, evitando así la inactivación de YAP/TAZ.

En algunas realizaciones, las proteínas adicionales que interactúan con YAP/TAZ incluyen directa o indirectamente, pero sin limitación, Merlina, protocadherina Fat 1, MASK1/2, HIPK2, PTPN14, RASSF, PP2A, cinasas inducibles por sal (SIK), Scribble (SCRIB), las proteínas asociadas a Scribble Discs large (Dlg), KIBRA, PTPN14, NPHP3, LKB1, Ajuba y ZO1/2.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores del coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador transcripcional de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento aumentan la fosforilación del coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador transcripcional de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP) o disminuyen la desfosforilación del coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador transcripcional de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP). En algunas realizaciones, los compuestos aumentan la ubiquitinación del coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador transcripcional de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP) o disminuyen la ubiquitinación del coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador transcripcional de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP).

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento son inhibidores de una o más de las proteínas abarcadas por, o relacionadas con, la vía Hippo. En algunos casos, la una o más proteínas comprenden una proteína mostrada en las figuras 1 y/o 2. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una proteína G y/o su GPCR acoplado. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una proteína G. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de las proteínas de la familia $G_q\alpha$ tales como G_q , G_{q11} , G_{q14} y G_{q15} ; la familia de proteínas $G_{12/13\alpha}$, tales como G_{12} y G_{13} ; o la familia de proteínas $G_{i\alpha}$, tales como G_{i1} , G_{i2} , G_{i3} , G_{i4} , $G_o\alpha$, G_t , G_{gust} y G_z . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_q . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_{q11} . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_{q14} . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_{q15} . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_{12} . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_{13} . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_{i1} . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_{i2} . En algunas

realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de $G_{\alpha 3}$. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de $G_{\alpha 4}$. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_{α} . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_t . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_{gust} . En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de G_z .

En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una proteína central de la vía Hippo. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de Sav1. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de Mob. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de YAP. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de TAZ. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de TEAD.

En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una proteína asociada con la vía de ubiquitinación y degradación proteasomal. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una proteína de la vía de degradación proteasomal (por ejemplo, proteosoma 26S).

En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una proteína de la superfamilia de proteínas Ras. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una proteína de la familia de proteínas Rho. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de Cdc42.

Cdc42 es un miembro de la superfamilia Ras de GTPasas pequeñas. Específicamente, Cdc42 pertenece a la familia Rho de GTPasas, en la que los miembros de la familia participan en diversos y críticos procesos celulares tales como transcripción génica, adhesión célula-célula y progresión del ciclo celular. Cdc42 participa en el crecimiento y polaridad celular, y en algunos casos, Cdc42 es activado por factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF). En algunos casos, un inhibidor de Cdc42 es un compuesto divulgado en el presente documento.

En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una enzima de desubiquitinación. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una cisteína proteasa o una metaloproteasa. En algunas realizaciones, un inhibidor de la vía Hippo es un inhibidor de una proteasa específica de ubiquitina. USP47 es un miembro de la superfamilia de cisteína proteasas específica de ubiquitina (USPIUBP). En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento son inhibidores de USP47.

Otras realizaciones proporcionadas en el presente documento incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares expuestas anteriormente.

Enfermedades

Las referencias a métodos de tratamiento en la presente divulgación deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en esos métodos.

Cáncer

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) divulgados en el presente documento son útiles para tratar un cáncer. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

En algunas realizaciones, el cáncer está mediado por la activación del coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador de transcripción de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP). En algunas realizaciones, el cáncer está mediado por la modulación de la interacción de YAP/TAZ con TEAD. En algunas realizaciones, el cáncer está caracterizado por una proteína G_{α} mutante. En algunas realizaciones, la proteína G_{α} mutante se selecciona de G12, G13, Gq, G11, Gi, Go y Gs. En algunas realizaciones, la proteína G_{α} mutante es G12. En algunas realizaciones, la proteína G_{α} mutante es G13. En algunas realizaciones, la proteína G_{α} mutante es Gq. En algunas realizaciones, la proteína G_{α} mutante es G11. En algunas realizaciones, la proteína G_{α} mutante es Gi. En algunas realizaciones, la proteína G_{α} mutante es Go. En algunas realizaciones, la proteína G_{α} mutante es Gs.

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica. En algunos casos, el tumor sólido es un sarcoma o carcinoma. En algunos casos, el tumor sólido es un sarcoma. En algunos casos, el tumor sólido es un carcinoma.

Los sarcomas de ejemplo incluyen, pero sin limitación, rabdomiosarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas,

ameloblastoma, angiosarcoma, condrosarcoma, cordoma, sarcoma de células claras de tejido blando, liposarcoma desdiferenciado, tumor desmoide, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, rabdomiosarcoma embrionario, fibrosarcoma epiteloide, hemangioendotelioma epiteloide, sarcoma epiteloide, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor rabdoide extrarrenal, condrosarcoma mixoide extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, 5 fibrosarcoma, tumor gigantocelular, hemangiopericitoma, fibrosarcoma infantil, tumor miofibroblástico inflamatorio, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma óseo, liposarcoma, liposarcoma óseo, histiocitoma fibroso maligno (HFM), histiocitoma fibroso maligno (HFM) de hueso, mesenquimoma maligno, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, condrosarcoma mesenquimatoso, mixofibrosarcoma, liposarcoma mixoide, sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio, neoplasias con diferenciación de células epitelioides perivasculares, osteosarcoma, osteosarcoma paróístico, 10 neoplasia con diferenciación de células epitelioides perivasculares, osteosarcoma perióstico, liposarcoma pleomórfico, rabdomiosarcoma pleomórfico, PNET/tumor de Ewing extraesquelético, rabdomiosarcoma, liposarcoma de células redondas, osteosarcoma microcítico, tumor fibroso solitario, sarcoma sinovial y osteosarcoma telangiectásico.

El carcinoma de ejemplo incluye, pero sin limitación, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma 15 adenoescamoso, carcinoma anaplásico, carcinoma macrocítico, carcinoma microcítico, cáncer de ano, cáncer de apéndice, cáncer de las vías biliares (es decir, colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de cuello del útero, cáncer de colon, cáncer de origen primario desconocido (CUP, por sus siglas en inglés), cáncer de esófago, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer gastroenterológico, cáncer de riñón, 20 cáncer de hígado, cáncer de pulmón, meduloblastoma, melanoma, cáncer bucal, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, enfermedad paratiroidea, cáncer de pene, tumor de la pituitaria, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva. En algunos casos, el cáncer de hígado es cáncer de hígado primario.

En algunos casos, el cáncer se selecciona de melanoma uveal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de hígado, 25 cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón, glioma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, meduloblastoma, cáncer de ovario, carcinoma epidermoide esofágico, sarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y meningioma. En algunos casos, el cáncer es melanoma uveal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de 30 pulmón, glioma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, meduloblastoma, cáncer de ovario, carcinoma epidermoide esofágico, sarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata o meningioma. En algunos casos, el cáncer es melanoma uveal, mesotelioma, cáncer de esófago o cáncer de hígado. En algunos casos, el cáncer es melanoma uveal. En algunos casos, el cáncer es mesotelioma. En algunos casos, el cáncer es 35 cáncer de esófago. En algunos casos, el cáncer es cáncer de hígado. En algunos casos, el cáncer es cáncer de hígado primario.

En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica. En algunas realizaciones, una neoplasia maligna hematológica es una leucemia, un linfoma, un mieloma, un linfoma no Hodgkin, un linfoma de Hodgkin, una neoplasia maligna de linfocitos T o una neoplasia maligna de linfocitos B. En algunos casos, una neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna de linfocitos T. Las neoplasias malignas de linfocitos T incluyen, pero sin limitación, linfoma 40 de linfocitos T periférico no especificado de otro modo (PTCL-NOS), linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioinmunoblástico, linfoma cutáneo de linfocitos T, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos (LLTA), linfoma blástico de linfocitos NK, linfoma de linfocitos T de tipo enteropatía, linfoma hepatoesplénico de linfocitos T gama-delta, linfoma linfoblástico, linfomas nasales de linfocitos NK/T y linfomas de linfocitos T relacionados con el tratamiento.

En algunos casos, una neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna de linfocitos B. Las neoplasias malignas de linfocitos B incluyen, pero sin limitación, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), LLC de alto riesgo y un linfoma no LLC/LLP. En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma folicular (LF), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGL), linfoma de células del manto (LCM), macroglobulinemia de Waldenström, 50 mieloma múltiple, linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal, linfoma ganglionar de linfocitos B de la zona marginal, linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos B de alto grado no Burkitt, linfoma de linfocitos B mediastínico primario (LBMP), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico de precursores B, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B 55 grandes, linfoma de efusión primaria o granulomatosis linfomatoide.

En algunos casos, el cáncer es un cáncer recidivante o refractario. En algunas realizaciones, el cáncer recidivante o refractario es un tumor sólido recidivante o refractario. En algunas realizaciones, el tumor sólido recidivante o refractario es un sarcoma recidivante o refractario o un carcinoma recidivante o refractario. En algunas realizaciones, 60 el carcinoma recidivante o refractario incluye adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma adenoescamoso, carcinoma anaplásico, carcinoma macrocítico, carcinoma microcítico, cáncer de ano, cáncer de apéndice, cáncer de las vías biliares (es decir, colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de cuello del útero, cáncer de colon, cáncer de origen primario desconocido (CUP), cáncer de esófago, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer gastroenterológico, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, meduloblastoma, melanoma, cáncer bucal, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, enfermedad paratiroidea, cáncer 65 de pene, tumor de la pituitaria, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de

testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva.

En algunos casos, el cáncer recidivante o refractario se selecciona de melanoma uveal recidivante o refractario, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón, glioma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, meduloblastoma, cáncer de ovario, carcinoma epidermoide esofágico, sarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y meningioma. En algunos casos, el cáncer recidivante o refractario es melanoma uveal recidivante o refractario, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón, glioma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, meduloblastoma, cáncer de ovario, carcinoma epidermoide esofágico, sarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata o meningioma. En algunos casos, el cáncer recidivante o refractario es melanoma uveal recidivante o refractario, mesotelioma, cáncer de esófago o cáncer de hígado. En algunos casos, el cáncer recidivante o refractario es melanoma uveal recidivante o refractario. En algunos casos, el cáncer recidivante o refractario es mesotelioma recidivante o refractario. En algunos casos, el cáncer recidivante o refractario es cáncer de esófago recidivante o refractario. En algunos casos, el cáncer recidivante o refractario es cáncer de hígado recidivante o refractario. En algunos casos, el cáncer recidivante o refractario es cáncer de hígado primario recidivante o refractario.

En algunos casos, el cáncer recidivante o refractario es una neoplasia maligna hematológica recidivante o refractaria. En algunas realizaciones, una neoplasia maligna hematológica recidivante o refractaria es una leucemia recidivante o refractaria, un linfoma recidivante o refractario, un mieloma recidivante o refractario, un linfoma no Hodgkin recidivante o refractario, un linfoma de Hodgkin recidivante o refractario, una neoplasia maligna de linfocitos T recidivante o refractaria o una neoplasia maligna de linfocitos B recidivante o refractaria. En algunos casos, una neoplasia maligna hematológica recidivante o refractaria es una neoplasia maligna de linfocitos T recidivante o refractaria. En algunos casos, una neoplasia maligna hematológica recidivante o refractaria es una neoplasia maligna de linfocitos B recidivante o refractaria, tal como, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), LLC de alto riesgo o un linfoma no LLC/LLP. En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma folicular (LF), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGB), linfoma de células del manto (LCM), macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal, linfoma ganglionar de linfocitos B de la zona marginal, linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos B de alto grado no Burkitt, linfoma de linfocitos B mediastínico primario (LBMP), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico de precursores B, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria o granulomatosis linfomatoide.

En algunos casos, el cáncer es un cáncer metastásico. En algunos casos, el cáncer metastásico es un tumor sólido metastásico. En algunos casos, el tumor sólido metastásico es un sarcoma metastásico o un carcinoma metastásico. En algunas realizaciones, el carcinoma metastásico incluye adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma adenoescamoso, carcinoma anaplásico, carcinoma macrocítico, carcinoma microcítico, cáncer de ano, cáncer de apéndice, cáncer de las vías biliares (es decir, colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de cuello del útero, cáncer de colon, cáncer de origen primario desconocido (CUP), cáncer de esófago, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer gastroenterológico, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, meduloblastoma, melanoma, cáncer bucal, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, enfermedad paratiroidea, cáncer de pene, tumor de la pituitaria, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva.

En algunos casos, el cáncer metastásico se selecciona de melanoma uveal metastásico, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón, glioma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, meduloblastoma, cáncer de ovario, carcinoma epidermoide esofágico, sarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y meningioma. En algunos casos, el cáncer metastásico es melanoma uveal metastásico, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón, glioma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, meduloblastoma, cáncer de ovario, carcinoma epidermoide esofágico, sarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata o meningioma. En algunos casos, el cáncer metastásico es melanoma uveal metastásico, mesotelioma, cáncer de esófago o cáncer de hígado. En algunos casos, el cáncer metastásico es melanoma uveal metastásico. En algunos casos, el cáncer metastásico es mesotelioma metastásico. En algunos casos, el cáncer metastásico es cáncer de esófago metastásico. En algunos casos, el cáncer metastásico es cáncer de hígado metastásico. En algunos casos, el cáncer metastásico es cáncer de hígado primario metastásico.

En algunos casos, el cáncer metastásico es una neoplasia maligna hematológica metastásica. En algunas realizaciones, la neoplasia maligna hematológica metastásica es una leucemia metastásica, un linfoma metastásico, un mieloma metastásico, un linfoma no Hodgkin metastásico, un linfoma de Hodgkin metastásico, una neoplasia maligna de linfocitos T metastásica o una neoplasia maligna de linfocitos B metastásica. En algunos casos, una neoplasia maligna hematológica metastásica es una neoplasia maligna de linfocitos T metastásica. En algunos casos, una neoplasia maligna hematológica metastásica es una neoplasia maligna de linfocitos B metastásica, tal como, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), LLC de alto riesgo o un linfoma no LLC/LLP. En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma folicular (LF), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGB),

linfoma de células del manto (LCM), macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal, linfoma ganglionar de linfocitos B de la zona marginal, linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos B de alto grado no Burkitt, linfoma de linfocitos B mediastínico primario (LBMP), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico de precursores B, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria o granulomatosis linfomatoide.

En algunos casos, el cáncer es mesotelioma, carcinoma hepatocelular, meningioma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, schwannoma, cáncer de pulmón, carcinoma de vejiga, neurofibromas cutáneos, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma adenoescamoso de endometrio, carcinoma anaplásico de tiroides, adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma de esófago, cáncer de ovario, adenocarcinoma seroso de ovario, melanoma o cáncer de mama.

Indicaciones no cancerosas

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar la nefropatía poliquística. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar la fibrosis hepática. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar la nefropatía poliquística en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en el tratamiento de la nefropatía poliquística en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar la nefropatía poliquística. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar la fibrosis hepática en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en el tratamiento de la fibrosis hepática en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo divulgado en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar la fibrosis hepática.

Enfermedades congénitas

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar una enfermedad congénita. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad congénita en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad congénita en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad congénita. En algunas realizaciones, la enfermedad congénita está mediada por la activación del coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador de transcripción de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP). En algunas realizaciones, la enfermedad congénita está caracterizada por una proteína Gα mutante. En algunas realizaciones, la proteína Gα mutante se selecciona de G12, G13, Gq, G11, Gi, Go y Gs. En algunas realizaciones, la proteína Gα mutante es G12. En algunas realizaciones, la proteína Gα mutante es G13. En algunas realizaciones, la proteína Gα mutante es Gq. En algunas realizaciones, la proteína Gα mutante es G11. En algunas realizaciones, la proteína Gα mutante es Gi. En algunas realizaciones, la proteína Gα mutante es Go. En algunas realizaciones, la proteína Gα mutante es Gs.

En algunas realizaciones, la enfermedad congénita es el resultado de una anomalía genética, un entorno intrauterino, errores relacionados con la morfogénesis, infección, modificaciones epigenéticas en una línea germinal parental o una anomalía cromosómica. Las enfermedades congénitas de ejemplo incluyen, pero sin limitación, síndrome de Sturge-Weber, manchas de vino de Oporto, síndrome de Holt-Oram, defectos de la pared abdominal, distrofia muscular de Becker (DMB), deficiencia de biotinidasa, Charcot-Marie-Tooth (CMT), labio hendido, paladar hendido, hiperplasia suprarrenal congénita, defectos cardíacos congénitos, hipotiroidismo congénito, distrofia muscular congénita, fibrosis quística, síndrome de Down, distrofia muscular de Duchenne, síndrome del cromosoma X frágil, ataxia de Friedreich, galactosemia, hemoglobinopatías, enfermedad de Krabbe, distrofia muscular de cinturas, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, miastenia grave, anomalía congénita del tubo neural, fenilcetonuria, enfermedad de Pompe, inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de Stickler (o artrooftalmopatía progresiva

hereditaria), atrofia muscular espinal y trisomía 18. En algunas realizaciones, la enfermedad congénita es síndrome de Sturge-Weber o manchas de vino de Oporto. En algunas realizaciones, la enfermedad congénita es el síndrome de Sturge-Weber. En algunas realizaciones, la enfermedad congénita es manchas de vino de Oporto.

5 Ejemplos

Los compuestos en los Ejemplos a continuación que están anotados con un asterisco (*) en la Tabla 1 anterior son Compuestos de referencia.

- 10 Estos ejemplos se proporcionan únicamente con propósitos ilustrativos y no limitan el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en el presente documento.

Lista de abreviaturas

- 15 Como se han usado anteriormente, y a lo largo de la divulgación, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

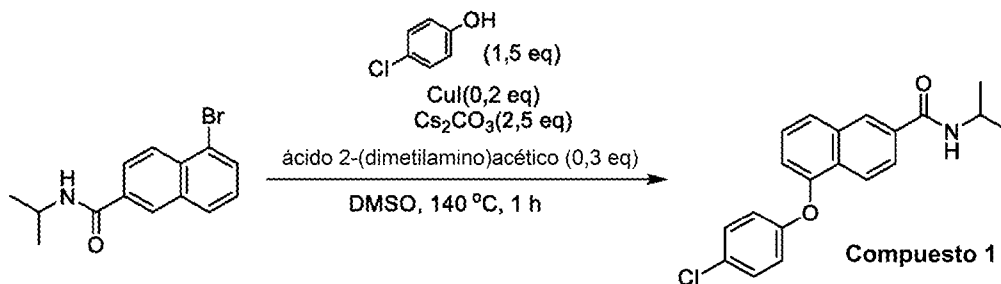
	ACN o MeCN	acetonitrilo
	Ac	acetilo
20	BOC o Boc	carbamato de <i>terc</i> -butilo
	<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
	°C	grados Celsius
	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	DBA	o dbadibencilidenoacetona
25	DCE	dicloroetano (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
	DCM	diclorometano (CH ₂ Cl ₂)
	DIPEA o DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
30	Dppf o dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EA o EtOAc	acetato de etilo
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	g	gramo(s)
35	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	Hz	hercio
	LAH	anhídrido de litio y aluminio
40	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	m/z	relación de masa-carga
	M	molar
	Me	metilo
	MeOH	metanol
45	mg	miligramo(s)
	MHz	megahercios
	umol	micromol(es)
	ul	microlitro(s)
	ml	mililitro(s)
50	mmol	milimol(es)
	MS	espectroscopía de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
	PE	éter de petróleo
	Ph	fenilo
55	HPLC prep.	cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
	TLC prep.	cromatografía de capa fina preparativa
	Py	piridina
	TR	tiempo de retención
	TEA	triethylamina
60	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina XPhos 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

I. Síntesis química

- 65 A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se usaron tal como se recibieron de proveedores

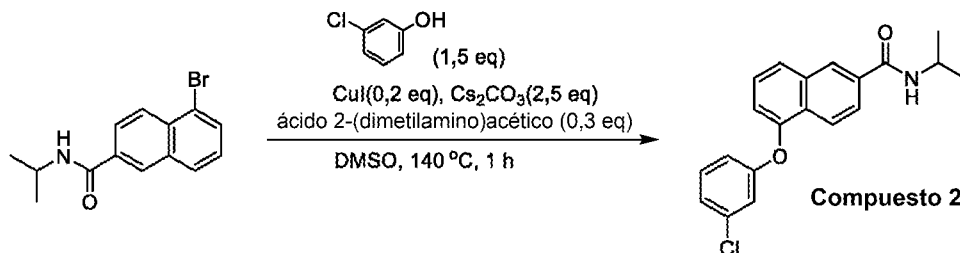
comerciales. Se usaron disolventes anhydros y cristalería secada a la estufa para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción fueron aproximados y no se optimizaron. Los análisis por cromatografía en columna y cromatografía de capa fina (TLC) se realizaron sobre gel de sílice, a menos que se indique de otro modo. En algunas realizaciones, en caso de discrepancia entre un esquema de reacción y un procedimiento escrito, se debe seguir el procedimiento escrito. Los valores de presión expresados en "libras por pulgada cuadrada" (psi) en varios países de la Parte experimental son equivalentes a los valores correspondientes expresados en "megapascuales" (MPa) tras la aplicación de la regla de conversión 1 psi = 0,00689 MPa.

10 Ejemplo 1: 5-(4-clorofenoxi)-N-isopropil-2-naftamida (Compuesto 1)



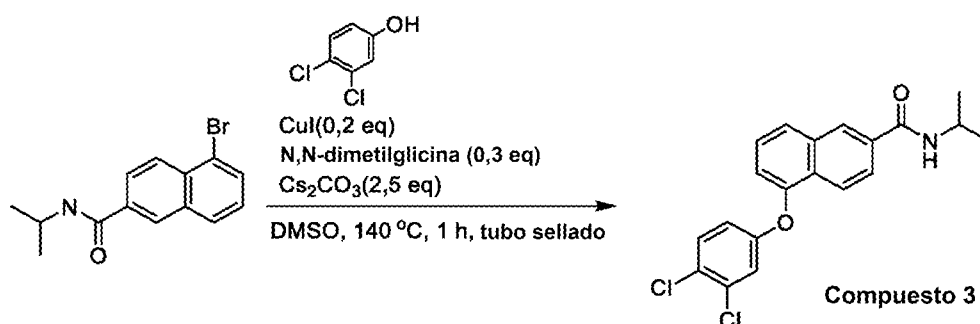
Una mezcla de 5-bromo-N-isopropil-naftaleno-2-carboxamida (0,15 g, 0,51 mmol, 1 equiv.), 4-clorofenol (99,0 mg, 0,77 mmol, 75,6 ul, 1,5 equiv.), CuI (19,5 mg, 0,10 mmol, 0,2 equiv.), Cs₂CO₃ (418,2 mg, 1,28 mmol, 2,5 equiv.) y ácido 2-(dimetilamino)acético (15,9 mg, 0,15 mmol, 0,3 equiv.) en DMSO (2 ml) se desgasificó y se purgó 3 veces con N₂ y, a continuación, la mezcla se agitó a 140 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂ con microondas. A la solución se le añadió H₂O (8 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto 5-(4-clorofenoxi)-N-isopropil-naftaleno-2-carboxamida (14,5 mg, 42,6 umol, 8,3 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,877 min, masa calc. para C₂₀H₁₈ClNO₂ 339,10, m/z observada 339,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDOD₃) δ 8,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 7H).

25 Ejemplo 2: 5-(3-clorofenoxi)-N-isopropil-2-naftamida (Compuesto 2)



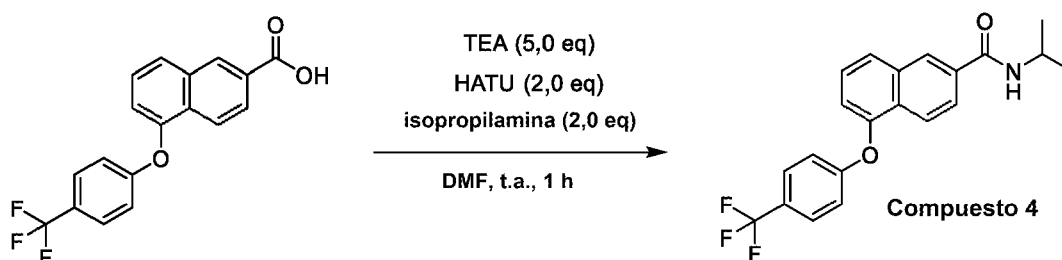
Una mezcla de 5-bromo-N-isopropil-naftaleno-2-carboxamida (0,15 g, 0,51 mmol, 1 equiv.), 3-clorofenol (99,0 mg, 0,77 mmol, 81,1 ul, 1,5 equiv.), CuI (19,6 mg, 0,10 mmol, 0,2 equiv.), Cs₂CO₃ (418,2 mg, 1,28 mmol, 2,5 equiv.) y ácido 2-(dimetilamino)acético (15,9 mg, 0,15 mmol, 0,3 equiv.) en DMSO (2 ml) se desgasificó y se purgó 3 veces con N₂ y, a continuación, la mezcla se agitó a 140 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂ con microondas. A la solución se le añadió H₂O (8 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto 5-(3-clorofenoxi)-N-isopropil-naftaleno-2-carboxamida (13,5 mg, 39,9 umol, 7,7 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,873 min, masa calc. para C₂₀H₁₈ClNO₂ 339,10, m/z observada 339,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDOD₃) δ 8,42 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,01 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 4,35-4,21 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 3: 5-(3,4-diclorofenoxi)-N-isopropil-naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 3)



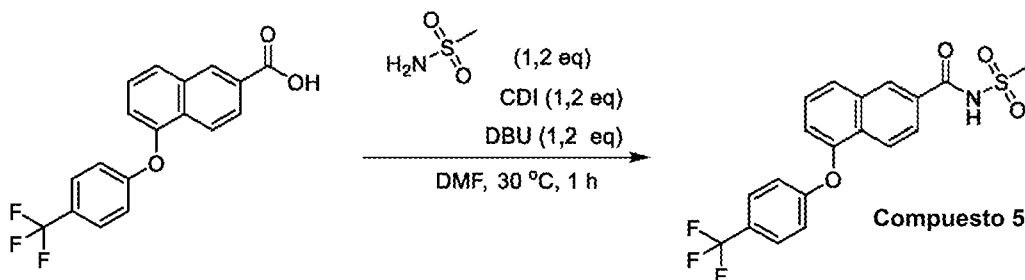
Una mezcla del compuesto 5-bromo-N-isopropil-2-naftamida (140 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.), el compuesto 3,4-diclorofenol (117,2 mg, 0,7 mmol, 27,1 μ l, 1,5 equiv.), CuI (18,3 mg, 95,8 μ mol, 0,2 equiv.), Cs₂CO₃ (390,3 mg, 1,2 mmol, 2,5 equiv.) y N, N-dimetil glicina (14,8 mg, 0,1 mmol, 0,3 equiv.) se recogieron en un tubo para microondas en DMSO (3 ml). El tubo sellado se calentó a 140 °C durante 1 h con microondas. El residuo se vertió en H₂O (50 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (58,6 mg, 0,2 mmol, 32,7 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,920 min, masa calc. para C₂₀H₁₇Cl₂NO₂ 373,1,1, m/z observada 373,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64-8,36 (m, 2H), 8,16-7,84 (m, 3H), 7,61 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 1,20 (d, J = 5,8 Hz, 6H).

Ejemplo 4: N-isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 4)



A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (0,1, 0,30 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (228,8 mg, 0,60 mmol, 2 equiv.) y TEA (152,2 mg, 1,50 mmol, 0,20 ml, 5 equiv.). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 25 °C. A la mezcla se le añadió iso-propilamina (35,5 mg, 0,60 mmol, 51,7 μ l, 2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 25 °C. La mezcla se inactivó con H₂O (30 ml), y la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 60 %-90 %, 9,5 min) para dar el compuesto del título (13,26 mg, 35,5 μ mol, 11,8 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,881 min, masa calc. para: C₂₁H₁₈F₃NO₂ 373,37, m/z observada 373,9; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) Desplazamiento = 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,71-7,64 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,34-4,24 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

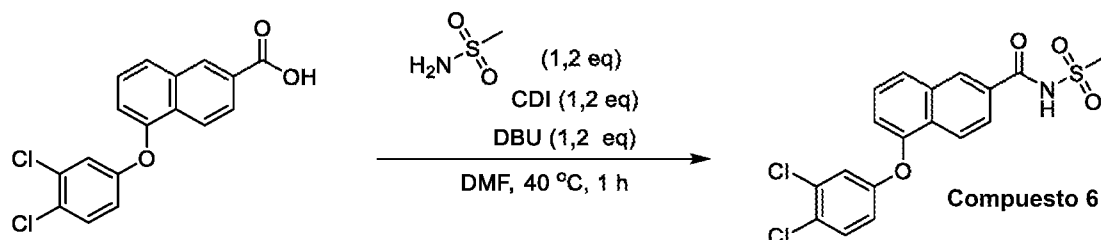
Ejemplo 5: N-(metilsulfonil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 5)



A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (0,05 g, 0,15 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadió CDI (29,2 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 30 °C. A la mezcla se le añadieron metanosulfonamida (17,1 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) y DBU (27,4 mg, 0,18 mmol, 27,2 μ l, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 25 °C. La mezcla se inactivó con H₂O (30 ml), y la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró

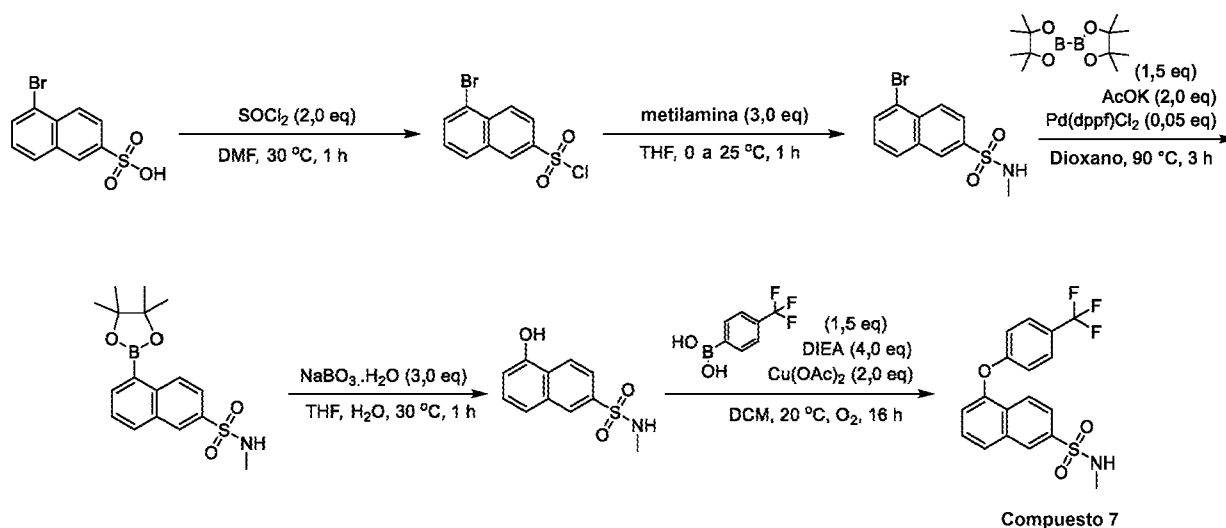
al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (8,3 mg, 20,3 μ mol, 13,5 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) Desplazamiento = 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,73-7,62 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H).

5 Ejemplo 6: 5-(3,4-diclorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)-2-naftamida (Compuesto 6)



A una solución de ácido 5-(3,4-diclorofenoxi)naftaleno-2-carboxílico (50,1 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadió DBU (27,4 mg, 0,18 mmol, 27,2 μ l, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 40 °C. A la mezcla se le añadieron metanosulfonamida (17,1 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) y CDI (29,2 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 25 °C. A la solución se le añadió H_2O (6 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (9,1 mg, 21,6 μ mol, 14,3 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,881 min, masa calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ 410,27, m/z observada 409,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,34 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H).

20 Ejemplo 7: N-metil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftaleno-2-sulfonamida (Compuesto 7)



Cloruro de 5-bromonaftaleno-2-sulfonylo

La mezcla de ácido 5-bromonaftaleno-2-sulfónico (900 mg, 3,13 mmol, 1 equiv.) y SOCl_2 (745,8 mg, 6,27 mmol, 0,45 ml, 2 equiv.) en DMF (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y la mezcla se extrajo con EA (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 6), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto cloruro de 5-bromonaftaleno-2-sulfonylo (800 mg, 2,62 mmol, 83,5 % de rendimiento).

5-Bromo-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

Se añadió gota a gota metilamina (2 M, 3,93 ml, 3 equiv.) a la mezcla de cloruro de 5-bromonaftaleno-2-sulfonylo (800 mg, 2,62 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto 5-bromo-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida (600 mg, 2,00 mmol, 76,3 % de rendimiento).

N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno-2-sulfonamida

La mezcla de 5-bromo-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida (400 mg, 1,33 mmol, 1 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (507,5 mg, 2,00 mmol, 1,5 equiv.), AcOK (261,5 mg, 2,67 mmol, 2 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (48,7 mg, 66,6 μmol, 0,05 equiv.) en dioxano (3 ml) se desgasificó y se purgó 3 veces con N₂ y, a continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno-2-sulfonamida (350 mg, 1,01 mmol, 75,6 % de rendimiento).

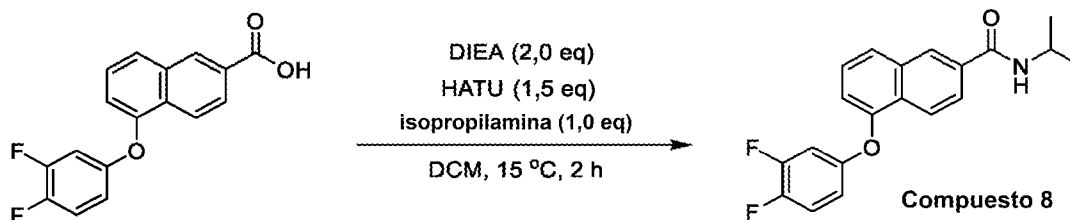
5-hidroxi-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

La mezcla de N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno-2-sulfonamida (350 mg, 1,01 mmol, 1 equiv.) y 3-oxidodioxaborirano de sodio tetrahidrato (465,2 mg, 3,02 mmol, 0,58 ml, 3 equiv.) en THF (2 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto 5-hidroxi-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida (250 mg, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

N-metil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftaleno-2-sulfonamida

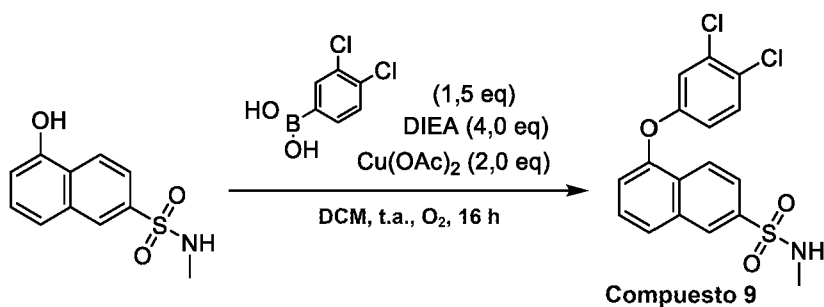
La mezcla de 5-hidroxi-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida (100 mg, 0,42 mmol, 1 equiv.), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (120,0 mg, 0,63 mmol, 1,5 equiv.), DIEA (217,8 mg, 1,69 mmol, 0,29 ml, 4 equiv.) y Cu(OAc)₂ (153,1 mg, 0,84 mmol, 2 equiv.) en DCM (5 ml) se desgasificó y se purgó 3 veces con O₂ y, a continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h en una atmósfera de O₂. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (20 mg, 51,9 μmol, 12,3 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,828 min, masa calc. para C₁₈H₁₄F₃NO₃S 381,37, m/z observada 382,06 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 8,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 8: 5-(3,4-difluorofenoxi)-N-isopropil-2-naftamida (Compuesto 8)



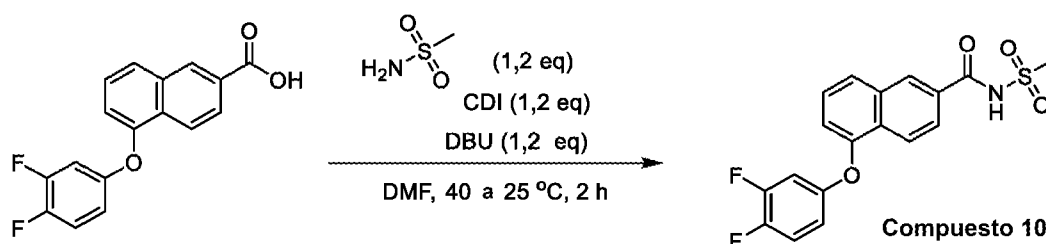
A una solución de ácido 5-(3,4-difluorofenoxi)naftaleno-2-carboxílico (70 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) en DCM (1,5 ml) se le añadió HATU (132,9 mg, 0,34 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. A la solución se le añadieron DIEA (60,2 mg, 0,46 mmol, 81,2 μl, 2 equiv.) e *iso*-propilamina (13,7 mg, 0,23 mmol, 20,0 μl, 1 equiv.). La reacción se agitó a 15 °C durante 1 h. A la solución se le añadió H₂O (6 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (10,5 mg, 30,8 μmol, 13,2 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,847 min, masa calc. para C₂₀H₁₇F₂NO₂ 341,35, m/z observada 341,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,51 (s, 1H), 8,48-8,43 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 4,16 (cd, J = 6,8, 13,7 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 9: 5-(3,4-diclorofenoxi)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida (Compuesto 9)



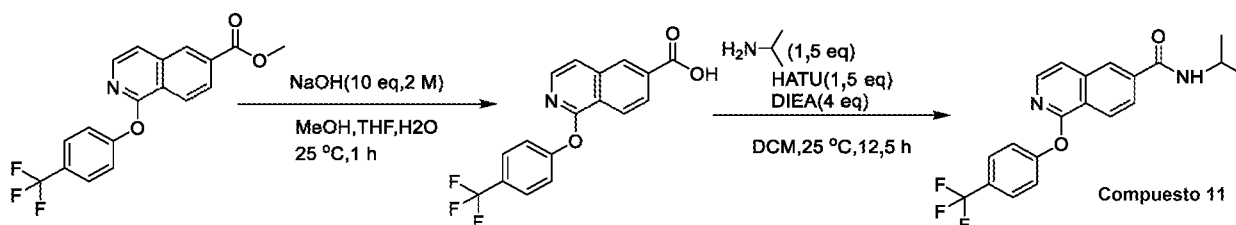
Una mezcla de 5-hidroxi-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida (80 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.), ácido (3,4-diclorofenil)borónico (96,5 mg, 0,50 mmol, 1,5 equiv.), Cu(OAc)₂ (122,4 mg, 0,67 mmol, 2 equiv.), DIEA (174,3 mg, 1,35 mmol, 0,23 ml, 4 equiv.) en DCM (3 ml) se desgasificó y se purgó 3 veces con O₂ y, a continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en una atmósfera de O₂. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (5 mg, 12,8 umol, 3,8 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 10: 5-(3,4-difluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)-2-naftamida (Compuesto 10)



A una solución de ácido 5-(3,4-difluorofenoxi)naftaleno-2-carboxílico (70 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadió CDI (45,3 mg, 0,27 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. A la solución se le añadieron DBU (42,5 mg, 0,27 mmol, 42,1 ul, 1,2 equiv.) y metanosulfonamida (26,6 mg, 0,27 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. A la solución se le añadió H₂O (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (12 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (5,9 mg, 15,6 umol, 6,7 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,808 min, masa calc. para C₁₈H₁₃F₂NO₄S 377,36, m/z observada 377,8; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,56 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,90 (s, 3H).

Ejemplo 11: N-isopropil-1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxamida (Compuesto 11)



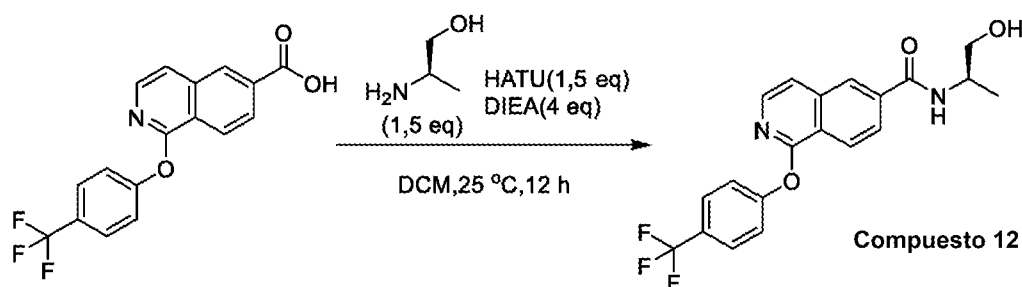
ácido 1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxílico

A una mezcla de 1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) en MeOH (5 ml), THF (1,5 ml) y H₂O (1,5 ml) se le añadió NaOH (2 M, 1,73 ml, 10 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (10 ml) y se ajustó a pH = 6-7 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxílico (90 mg, en bruto).

N-isopropil-1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxamida

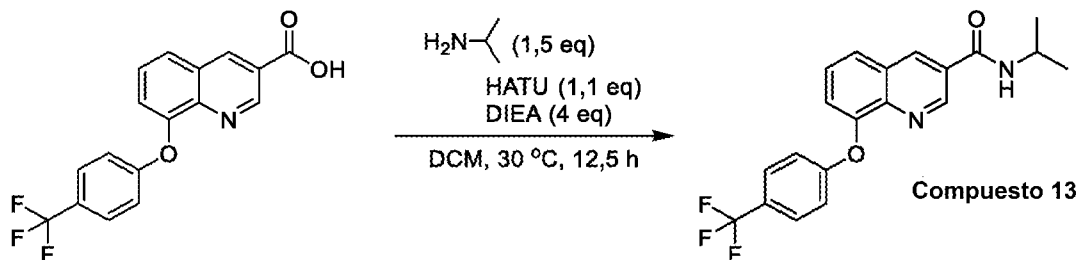
A una solución de ácido 1-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-6-carboxílico (20 mg, 60,0 μmol , 1 equiv.) en DCM (2,5 ml) se le añadieron DIEA (31,0 mg, 0,24 mmol, 42 μl , 4 equiv.) y HATU (34,2 mg, 90,0 μmol , 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió *iso*-propilamina (5,3 mg, 90,0 μmol , 8 μl , 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. (SiO₂) para dar el compuesto del título (6,0 mg, 15,8 μmol , 26,4 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,968 min, masa calc. para C₂₀H₁₇F₃N₂O₂ 374,36, m/z observada 375,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45-7,35 (m, 3H), 6,14 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 6,20-6,06 (m, 1H), 4,37 (cd, J = 6,7, 13,7 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 12: N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]-1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxamida (Compuesto 12)



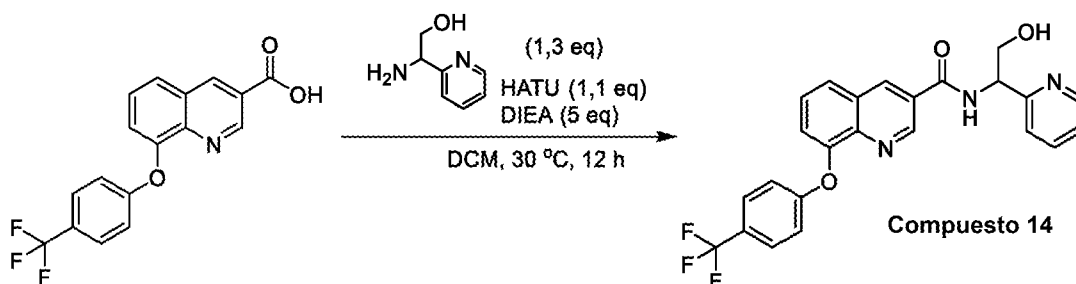
A una solución de ácido 1-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-6-carboxílico (20 mg, 60,0 μmol , 1 equiv.) y (R)-2-aminopropan-1-ol (6,8 mg, 90,0 μmol , 7 μl , 1,5 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadieron DIEA (31,0 mg, 0,24 mmol, 42 μl , 4 equiv.) y HATU (34,2 mg, 90 μmol , 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (5,5 mg, 14,2 μmol , 23,6 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,882 min, masa calc. para C₂₀H₁₇F₃N₂O₃ 390,36, m/z observada 391,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,57-6,44 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 2,40 (s a, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 13: N-isopropil-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida (Compuesto 13)



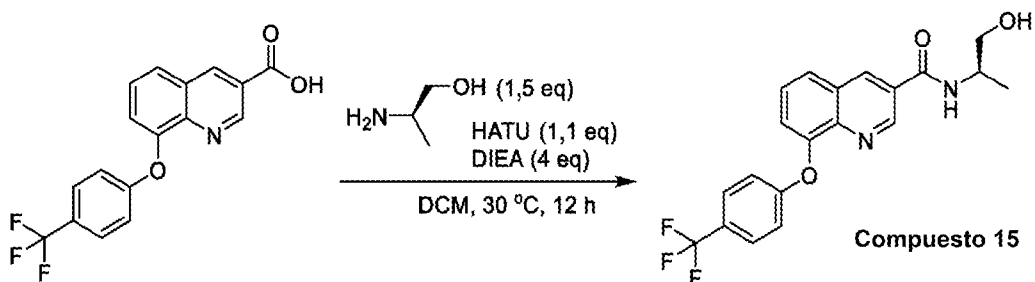
A una solución de ácido 8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (50 mg, 150,0 μmol , 1 equiv.) y HATU (62,8 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió DIEA (77,6 mg, 0,6 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió *iso*-propilamina (13,3 mg, 0,22 mmol, 19,3 μl , 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto del título (7,9 mg, 21,2 μmol , 14,1 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,802 min, masa calc. para C₂₀H₁₇F₃N₂O₂ 374,12, m/z observada 374,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,35 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 14: N-[2-hidroxi-1-(2-piridil)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida (Compuesto 14)



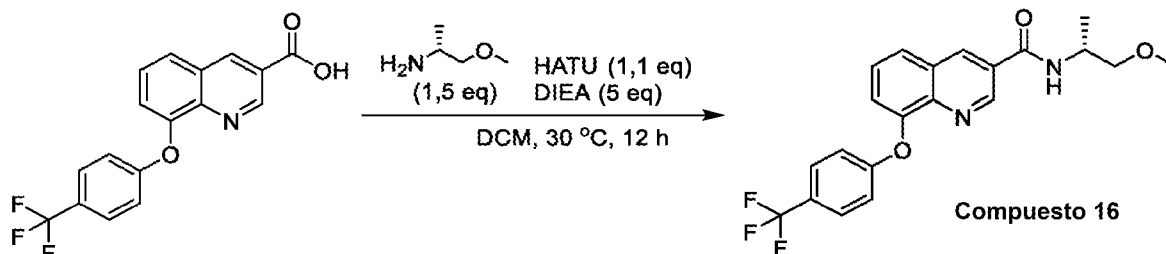
A una solución de ácido 8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (50 mg, 150,0 μmol , 1 equiv.) y HATU (62,8 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadieron DIEA (96,9 mg, 0,75 mmol, 0,13 ml, 5 equiv.) y 2-amino-2-piridin-2-il-etanol (40 mg, 0,19 mmol, 1,3 equiv., 2HCl). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (15,7 mg, 34,7 μmol , 23,1 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,695 min, masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 453,13, m/z observada 454,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 4H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,43-5,39 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 2,7 (s a, 1H).

Ejemplo 15: N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi] quinolin-3-carboxamida (Compuesto 15)

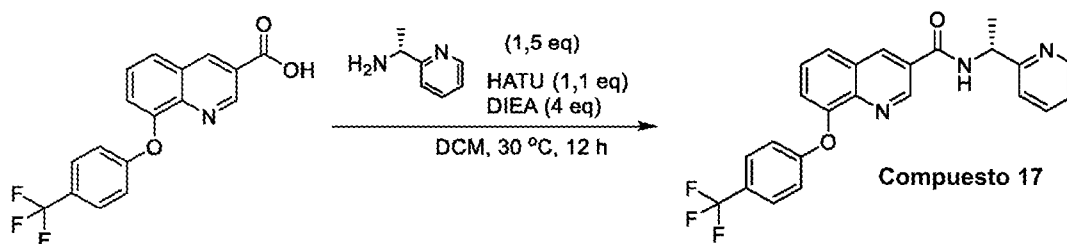


A una solución de ácido 8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (62,8 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadieron DIEA (77,6 mg, 0,60 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.) y (2R)-2-aminopropan-1-ol (16,9 mg, 0,23 mmol, 17,6 μl , 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (5,3 mg, 13,6 μmol , 9,1 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,733 min, masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 390,12, m/z observada 390,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73-7,57 (m, 3H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,71 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,83-3,83 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

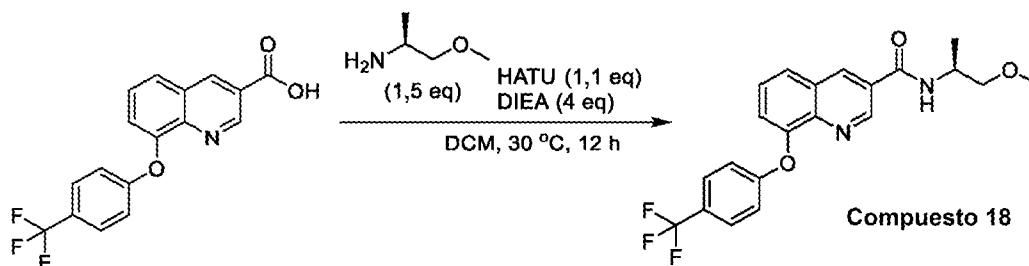
Ejemplo 16: N-[(1R)-2-metoxi-1-metil-etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida (Compuesto 16)



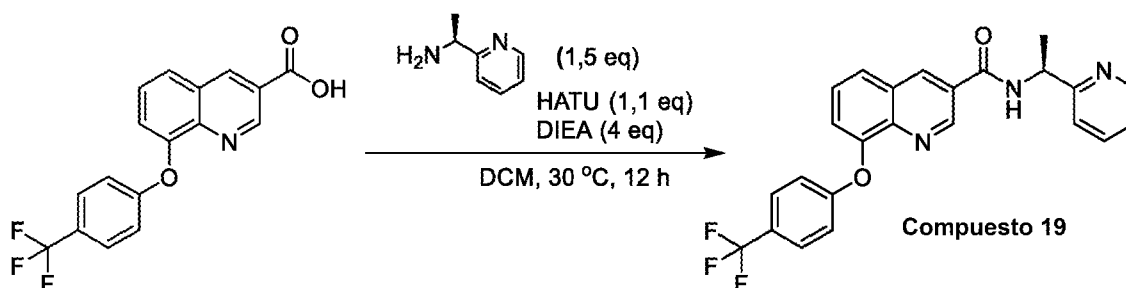
A una solución de ácido 8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (62,8 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadieron DIEA (96,9 mg, 0,75 mmol, 0,13 ml, 5 equiv.) y (2R)-1-metoxipropan-2-amina (28,3 mg, 0,22 mmol, 17,6 μl , 1,5 equiv., HCl). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (16,9 mg, 41,9 μmol , 27,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,778 min, masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 404,13, m/z observada 404,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,58 (d a, J = 5,6 Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 17: N-[(1R)-1-(2-piridil)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida (Compuesto 17)

A una solución de ácido 8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (62,8 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadieron DIEA (77,6 mg, 0,60 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.) y (1R)-1-(2-piridil)etanamina (27,5 mg, 0,22 mmol, 17,55 μ l, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (26,7 mg, 61,2 μ mol, 40,8 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,709 min, masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 437,14, m/z observada 438,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,44-5,37 (m, 1H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 18: N-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida (Compuesto 18)

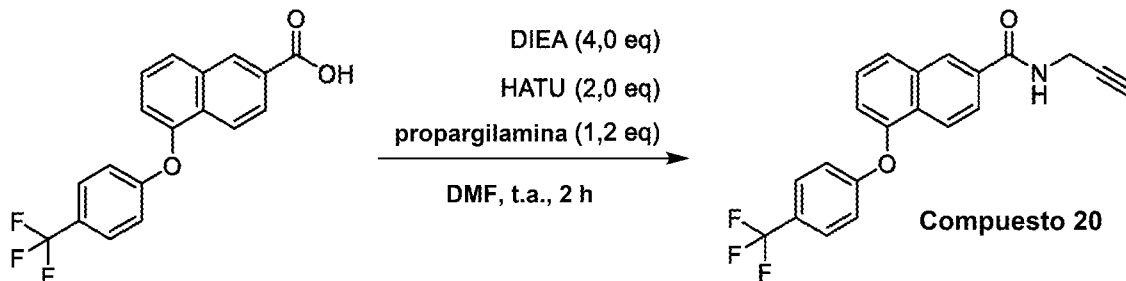
A una solución de ácido 8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (62,8 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadieron DIEA (77,6 mg, 0,6 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.) y (2S)-1-metoxipropan-2-amina (20,1 mg, 0,22 mmol, 17,6 μ l, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (25,0 mg, 61,4 μ mol, 40,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,782 min, masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 404,13, m/z observada 404,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,36 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,59 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 19: N-[(1S)-1-(2-piridil)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida (Compuesto 19)

A una solución de ácido 8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (62,8 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadieron DIEA (77,6 mg, 0,6 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.) y (1S)-1-(2-piridil)etanamina (27,5 mg, 0,22 mmol, 17,6 μ l, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (19,6 mg, 44,9 μ mol, 29,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,717 min, masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 437,14, m/z observada 437,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d,

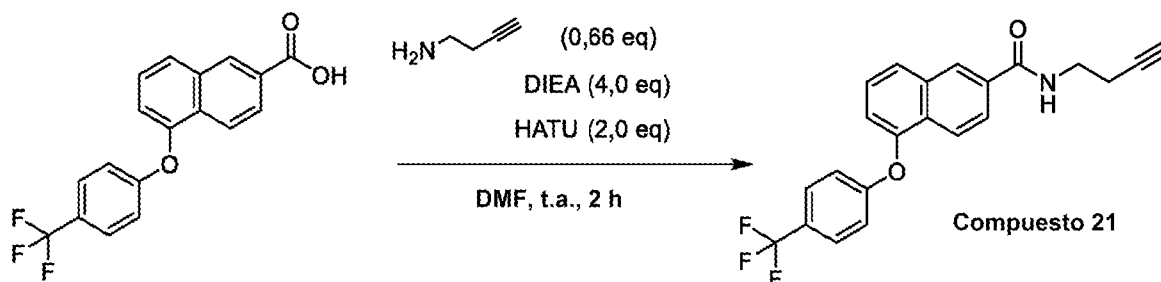
$J = 4,8$ Hz, 1H), 8,16 (d a, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,42-5,35 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 20: N-(prop-2-in-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 20)



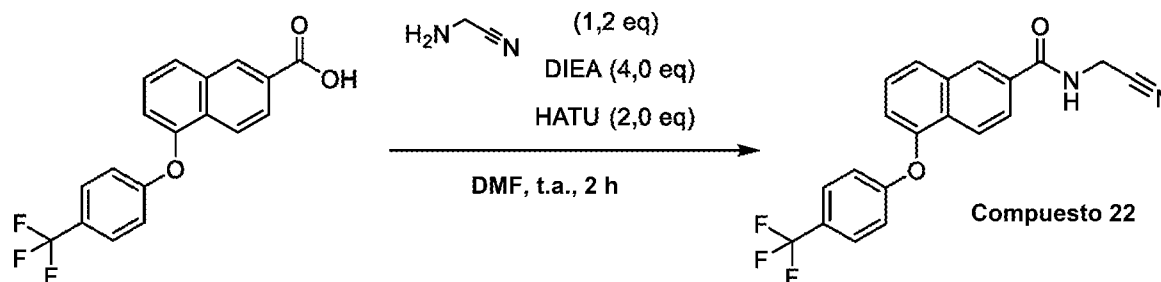
A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y prop-2-in-1-amina (9,9 mg, 0,18 mmol, 11,5 ul, 1,2 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (114,4 mg, 0,3 mmol, 2 equiv.) y DIEA (77,7 mg, 0,6 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A la solución se le añadió H₂O (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (12 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (5,2 mg, 14,1 umol, 9,41 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,875 min, masa calc. para C₂₁H₁₄F₃NO₂ 369,34 m/z observada 369,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,12 (dd, $J = 2,5, 5,5$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 21: N-(but-3-in-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 21)



A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de but-3-in-1-amina (10,4 mg, 98,5 umol, 0,66 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (114,4 mg, 0,3 mmol, 2 equiv.) y DIEA (77,7 mg, 0,6 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A la solución se le añadió H₂O (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (12 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (12,6 mg, 33,1 umol, 22 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,878 min, masa calc. para C₂₂H₁₆F₃NO₂ 383,36 m/z observada 383,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,64 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 2,49-2,44 (m, 2H).

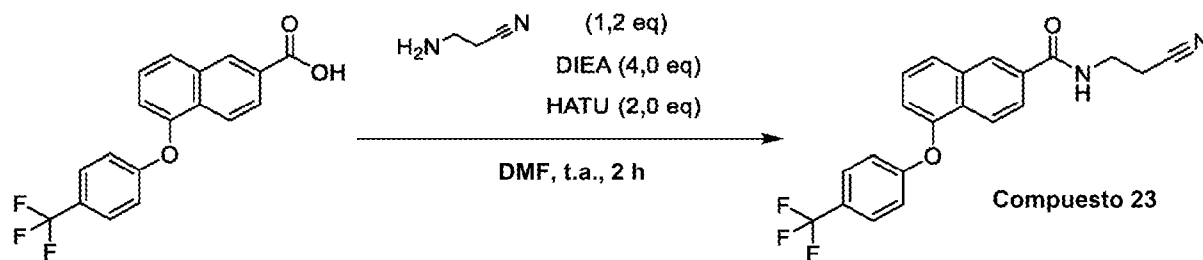
Ejemplo 22: N-(cianometil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 22)



A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y 2-aminoacetronitrilo (16,7 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv., HCl) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (114,4 mg, 0,3 mmol, 2 equiv.) y DIEA (77,7 mg, 0,6 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A la solución se le

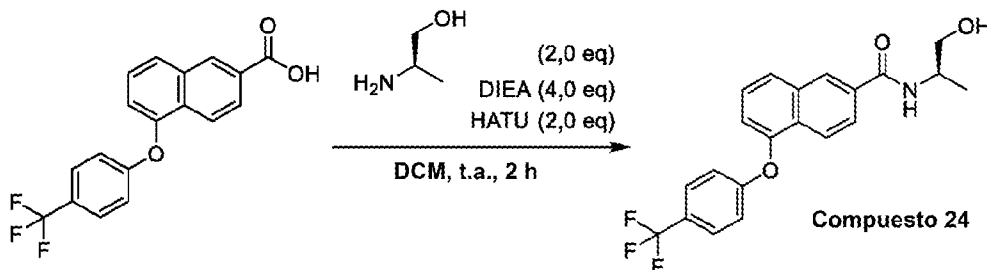
añadió H₂O (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (12 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio) al 0,05 %, v/v)-ACN]; % de B: 65 %-95 %, 7 min) para dar el compuesto del título (20,4 mg, 55,2 µmol, 36,7 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,852 min, masa calc. para C₂₀H₁₃F₃N₂O₂ 370,32 m/z observada 370,8 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H).

Ejemplo 23: N-(2-cianoetil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 23)



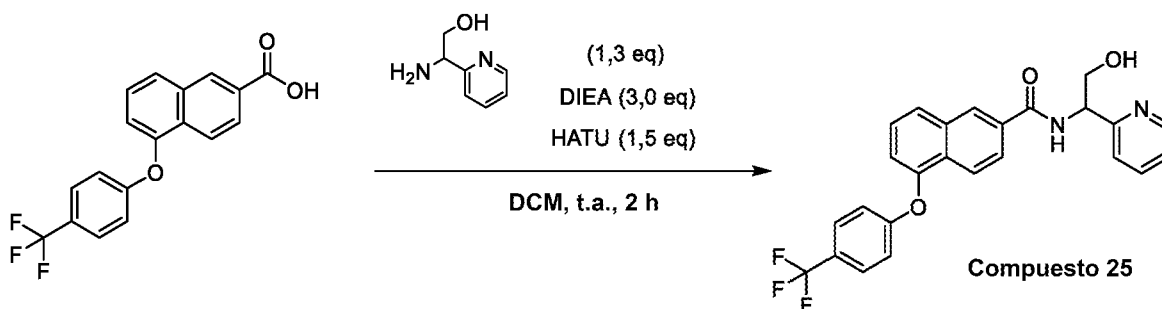
A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y 3-aminopropanonitrilo (12,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (114,4 mg, 0,3 mmol, 2 equiv.) y DIEA (77,7 mg, 0,6 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A la solución se le añadió H₂O (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (12 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (5,7 mg, 14,6 µmol, 9,7 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,843 min, masa calc. para C₂₁H₁₅F₃N₂O₂ 384,35 m/z observada 384,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,57 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Ejemplo 24: (R)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 24)



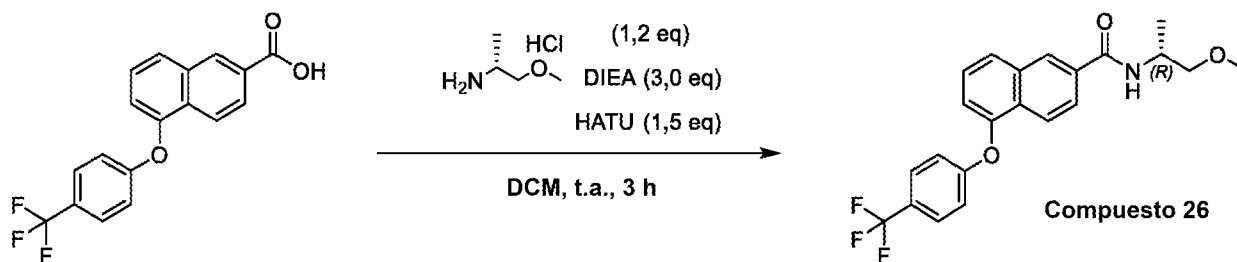
La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), DIPEA (77,7 mg, 0,6 mmol, 0,1 ml, 4 equiv.) y HATU (114,4 mg, 0,3 mmol, 2 equiv.) en DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió (R)-2-aminopropan-1-ol (22,6 mg, 0,3 mmol, 2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio) al 0,05 %, v/v)-ACN]; % de B: 60 %-88,4 %, 5,6 min) para dar el compuesto del título (30 mg, 76,2 µmol, 50,6 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,930 min, masa calc. para C₂₁H₁₈F₃NO₃ 389,37 m/z observada 390,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 1,19-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 25: N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 25)



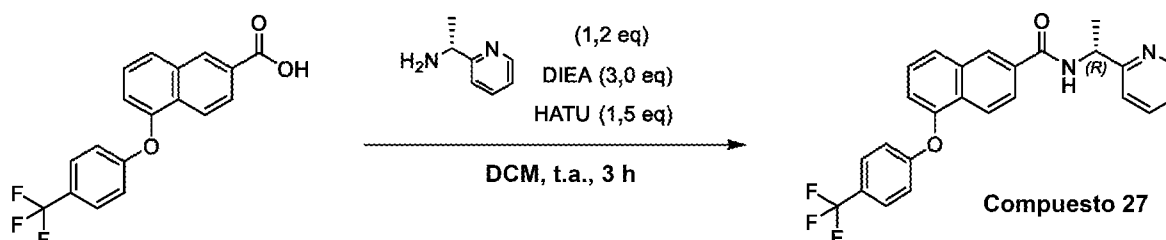
La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (60 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.), HATU (102,9 mg, 0,27 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (70 mg, 0,54 mmol, 94,3 ul, 3 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió 2-amino-2-piridin-2-il-etanol (50 mg, 0,23 mmol, 1,31 equiv., 2 HCl) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 %, v/v)-ACN]; % de B: 60 %-90 %, 7,8 min) para dar el compuesto del título (32 mg, 70,7 umol, 39,1 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,868 min, masa calc. para C₂₅H₁₉F₃N₂O₃ 452,34 m/z observada 453,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 3H), 7,80-7,73 (m, 4H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,98 (s a, 1H), 3,85 (dd a, J = 5,8, 12,0 Hz, 2H).

Ejemplo 26: (R)-N-(1-metoxipropan-2-il)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftamida (Compuesto 26)



La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), DIPEA (58,3 mg, 0,45 mmol, 78,6 ul, 3 equiv.) y HATU (85,8 mg, 0,22 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió clorhidrato de (2R)-1-metoxipropan-2-amina (22,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 60 %-90 %, 7 min) para dar el compuesto del título (40 mg, 99,1 umol, 65,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,863 min, masa calc. para C₂₂H₂₀F₃NO₃ 403,39 m/z observada 404,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,40 (sxt, J = 6,5 Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 4H).

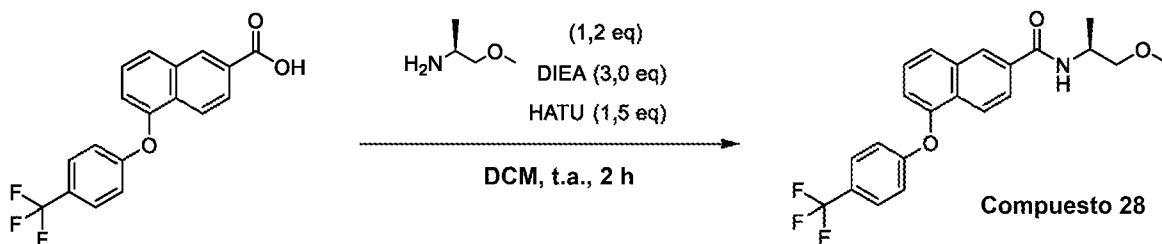
Ejemplo 27: N-[(1R)-1-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 27)



La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), DIPEA (58,3 mg, 0,45 mmol, 78,6 ul, 3 equiv.) y HATU (85,8 mg, 0,22 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió (1R)-1-(2-piridil)etanamina (22 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3).

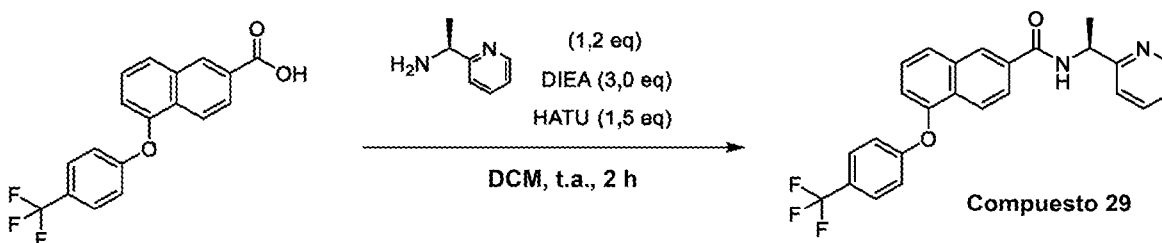
La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 65 %-95 %, 7 min) para dar el compuesto del título (30 mg, 68 µmol, 45,2 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,891 min, masa calc. para C₂₅H₁₉F₃N₂O₂ 436,43 m/z observada 437,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,83 (dt, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 0,9, 5,0, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,34 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 28: (S)-N-(1-metoxipropán-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 28)



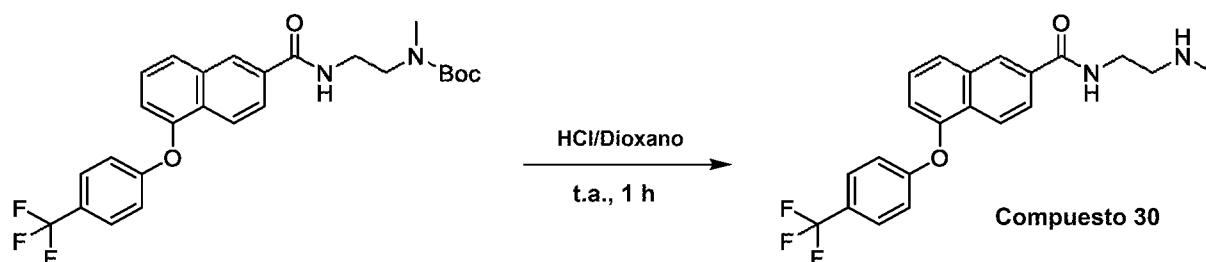
La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), DIPEA (58,3 mg, 0,45 mmol, 78,6 µl, 3 equiv.) y HATU (85,8 mg, 0,22 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió (2S)-1-metoxipropán-2-amina (16,1 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 %, v/v)-ACN]; % de B: 60 %-90 %, 7 min) para dar el compuesto del título (40 mg, 99,1 µmol, 65,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,995 min, masa calc. para C₂₂H₂₀F₃NO₃ 403,39 m/z observada 404,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,40 (sxt, J = 6,5 Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 29: (S)-N-(1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 29)



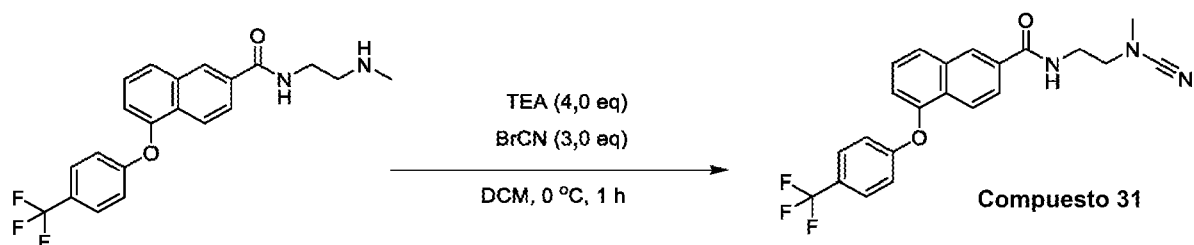
La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), DIPEA (58,3 mg, 0,45 mmol, 78,6 µl, 3 equiv.) y HATU (85,8 mg, 0,22 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió (1S)-1-(2-piridil)etanamina (22 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; % de B: 66 %-76 %, 8 min) para dar el compuesto del título (32 mg, 72,5 µmol, 48,2 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,886 min, masa calc. para C₂₅H₁₉F₃N₂O₂ 436,34 m/z observada 437,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58-8,51 (m, 2H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,84 (dt, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 6,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,34 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 30: N-(2-(metilamino)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 30)



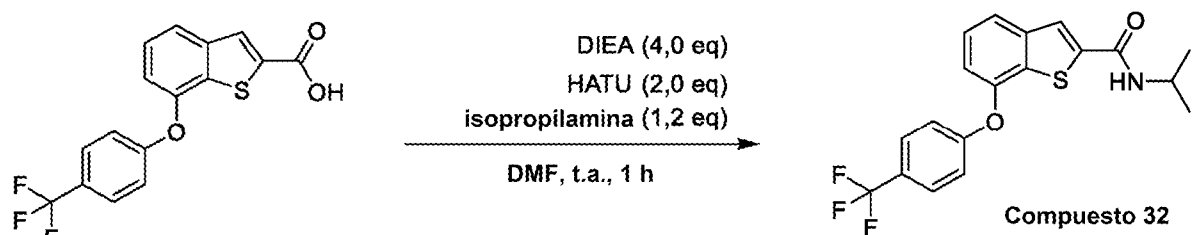
A una solución de N-metil-N-[2-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 40,9 μ mol, 1 equiv.) en HCl/dioxano (4 M, 51,1 μ l, 5 equiv.) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (5,0 mg, 11,8 μ mol, 28,8 % de rendimiento, HCl). LCMS (ESI): TR = 0,742 min, masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$ 388,38 m/z observada 389,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,79 (t a, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,30 (s a, 2H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 31: N-(2-(N-metilcianamido)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 31)



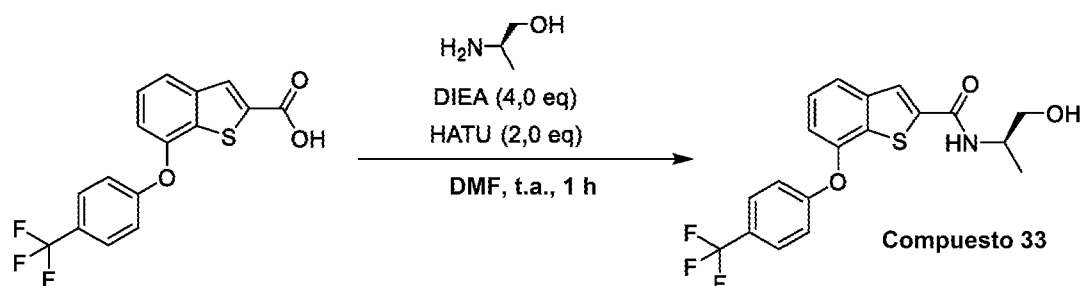
A una solución de N-[2-(metilamino)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadieron TEA (52,1 mg, 0,51 mmol, 71,6 μ l, 4 equiv.) y BrCN (40,9 mg, 0,38 mmol, 28,4 μ l, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la solución se le añadió H₂O (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (12 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (2,8 mg, 6,6 μ mol, 5,1 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,819 min, masa calc. para $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2$ 413,39 m/z observada 435,9 [M+Na]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,00 (s, 3H).

Ejemplo 32: N-isopropil-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Compuesto 32)



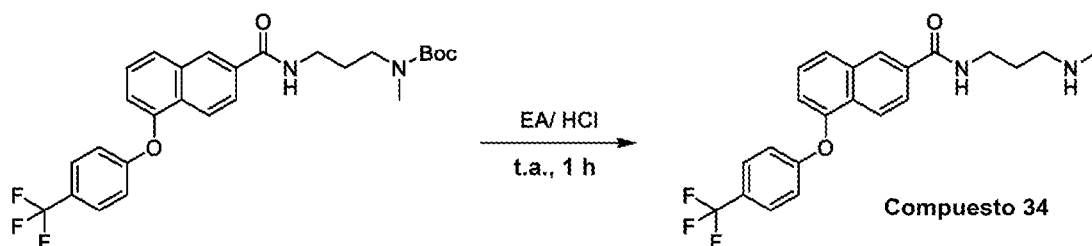
A una solución de ácido 7-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzotiofeno-2-carboxílico (30 mg, 88,6 μ mol, 1,2 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (56,2 mg, 0,14 mmol, 2 equiv.) y DIEA (38,2 mg, 0,29 mmol, 51,4 μ l, 4 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A la solución se le añadió *iso*-propilamina (4,3 mg, 73,9 μ mol, 6,3 μ l, 1 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A la solución se le añadió H₂O (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (12 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (9,6 mg, 25,4 μ mol, 34,3 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,889 min, masa calc. para $C_{19}H_{16}F_3NO_2S$ 379,40 m/z observada 379,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 3H), 4,06 (cd, *J* = 6,7, 13,8 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 33: (R)-N-(1-hidroxipropán-2-il)-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Compuesto 33)



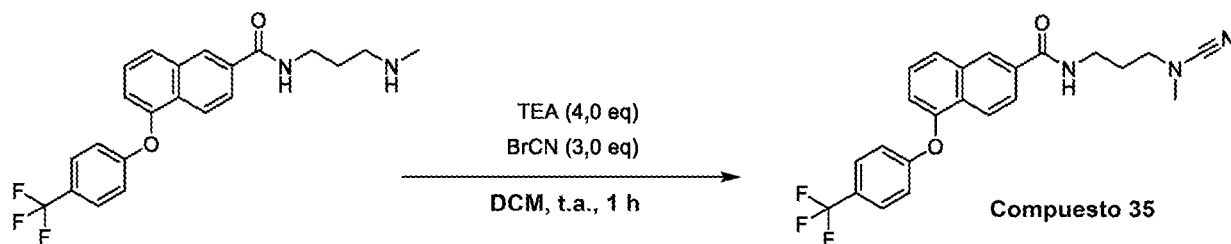
A una solución de (2R)-2-aminopropan-1-ol (5,5 mg, 73,9 μmol , 5,7 μl , 1 equiv.) y ácido 7-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzotiofeno-2-carboxílico (30 mg, 88,6 μmol , 1,2 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (38,2 mg, 0,29 mmol, 51,4 μl , 4 equiv.) y HATU (56,2 mg, 0,14 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. A la solución se le añadió H₂O (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (12 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (3,0 mg, 7,5 μmol , 10,2 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,803 min, masa calc. para C₁₉H₁₆F₃NO₃S 395,40 m/z observada 395,9 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 34: N-(3-(metilamino)propil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftamida (Compuesto 34)



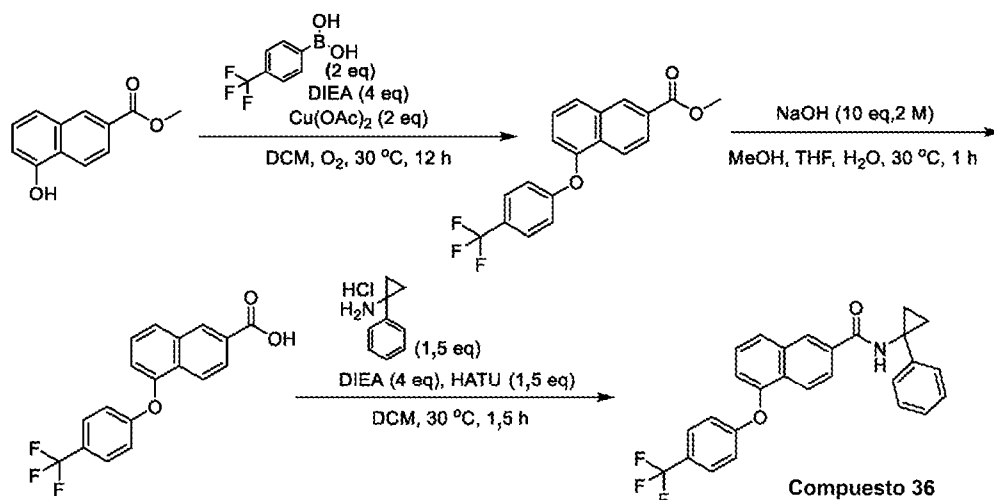
La mezcla de N-metil-N-[3-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]propil]carbamato de *terc*-butilo (0,02 g, 39,8 μmol , 1 equiv.) en HCl/EtOAc (4 M, 0,49 ml, 50 equiv.) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (8,5 mg, 19,3 μmol , 48,6 % de rendimiento, HCl). LCMS (ESI): TR = 0,745 min, masa calc. para C₂₂H₂₁F₃N₂O₂ 402,41 m/z observada 403,0 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,11 (t a, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,05 (quint., *J* = 7,0 Hz, 2H).

Ejemplo 35: N-(3-(N-metilcianamido)propil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftamida (Compuesto 35)



La mezcla de N-(3-(metilamino)propil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (0,048 g, 0,11 mmol, 1 equiv.), TEA (48,2 mg, 0,47 mmol, 66,4 μl , 4 equiv.) y BrCN (37,9 mg, 0,35 mmol, 26,3 μl , 3 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se lavó con salmuera (3 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (30,5 mg, 71,3 μmol , 59,8 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,957 min, masa calc. para C₂₃H₂₀F₃N₃O₂ 427,42 m/z observada 428,0 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H).

Ejemplo 36: N-(1-fenilciclopropil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 36)



5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxilato de metilo

- 5 A una solución de 5-hidroxi-2-naftoato de metilo (3,6 g, 17,80 mmol, 1 equiv.) y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (6,76 g, 35,61 mmol, 2 equiv.) en DCM (120 ml) se le añadieron DIEA (9,20 g, 71,21 mmol, 12,40 ml, 4 equiv.) y Cu(OAc)₂ (6,47 g, 35,61 mmol, 2 equiv.) en una atmósfera de O₂. La mezcla se desgaseificó al vacío y se purgó 3 veces con O₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de O₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con H₂O (250 ml) y se extrajo con EA (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxilato de metilo (2,5 g, 7,22 mmol, 20,3 % de rendimiento) y 1 (1,5 g, 7,42 mmol, 20,8 % de rendimiento).

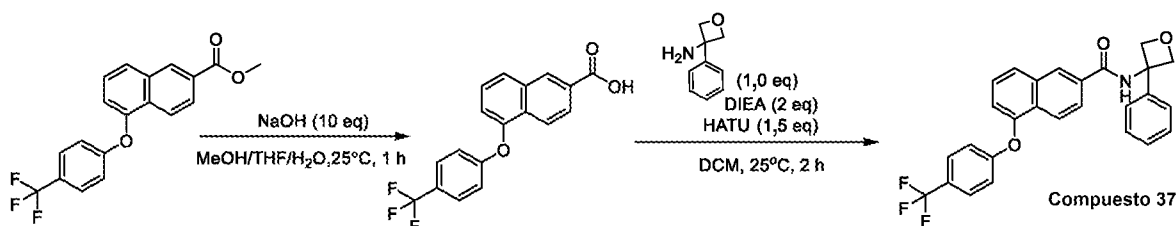
ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico

- 15 A una mezcla de 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,58 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1,5 ml), THF (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadió NaOH (2 M, 2,89 ml, 10 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y se ajustó a pH = 6-7 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EA (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (220 mg, en bruto).

N-(1-fenilciclopropil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

- 25 A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (30 mg, 90,3 μmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadieron DIEA (46,7 mg, 0,36 mmol, 63 μl, 4 equiv.) y HATU (51,5 mg, 0,14 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió 1-fenilciclopropan-1-amina (23,0 mg, 0,14 mmol, 1,5 equiv., HCl). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (16,6 mg, 36,9 μmol, 40,8 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 1,053 min, masa calc. para C₂₇H₂₀F₃NO₂ 447,14, m/z observada 448,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 4H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 1,47-1,35 (m, 4H).

Ejemplo 37: N-(3-feniloxetan-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 37)



ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico

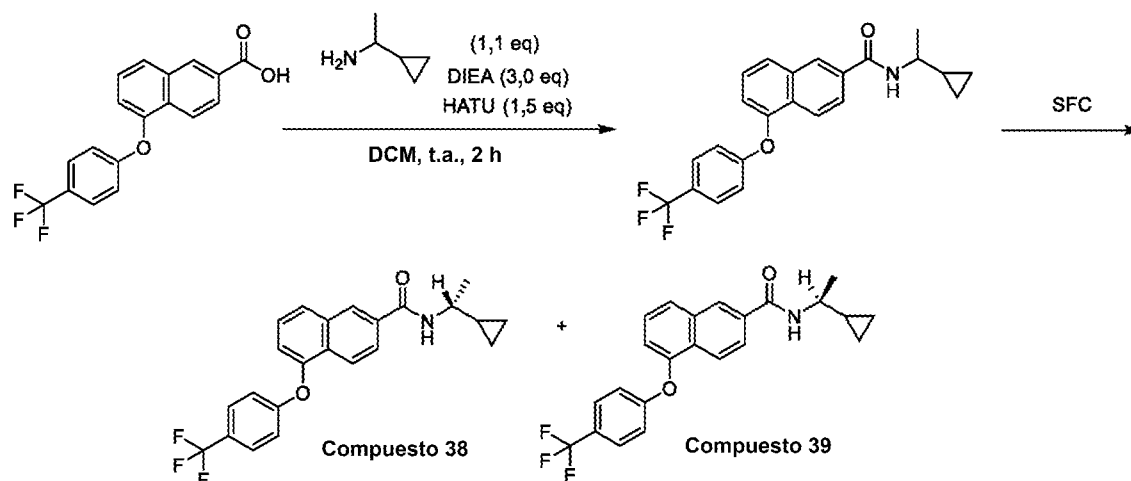
A una solución del compuesto 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoato de metilo (2 g, 5,78 mmol, 1 equiv.) en MeOH

(16 ml) y THF (4 ml) se le añadió NaOH (2,31 g, 57,75 mmol, 10 equiv.) en H₂O (4 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió HCl 1 N hasta pH = 6-7. La mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (2,5 g, en bruto).

N-(3-feniloxetan-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución del compuesto ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (50,0 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), el compuesto 3-feniloxetan-3-amina (22,5 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (85,8 mg, 0,23 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (0,5 ml) se le añadió DIEA (38,9 mg, 0,30 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (2,0 mg, 4,4 umol, 2,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,895 min, masa calc. para C₂₇H₂₀F₃NO₃ 463,14, m/z observada 464,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d a, J = 7,8 Hz, 4H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,21 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,08 (d, J = 6,9 Hz, 2H).

Ejemplo 38: (R)-N-(1-ciclopropiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 38) y (S)-N-(1-ciclopropiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 39)



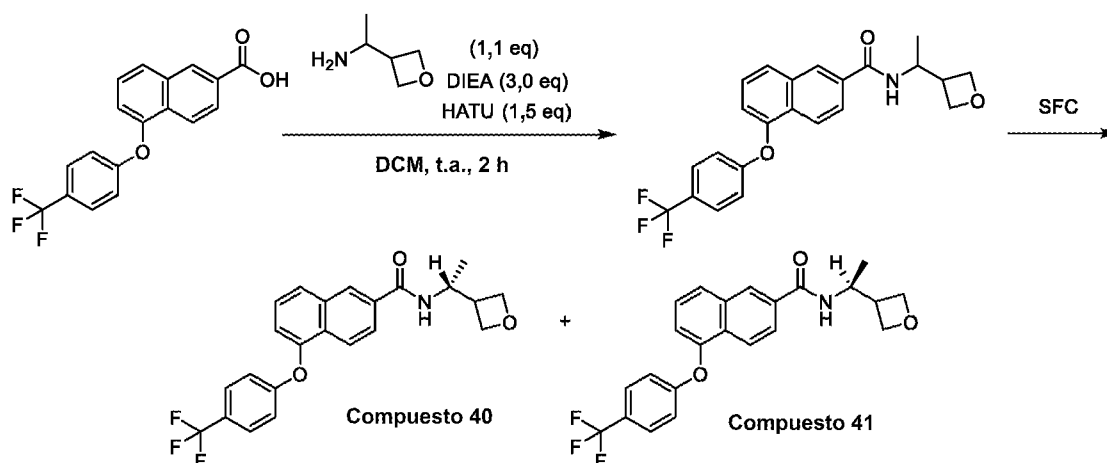
N-(1-ciclopropiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), HATU (171,6 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (116,6 mg, 0,90 mmol, 0,15 ml, 3 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió 1-ciclopropiletanamina (28,1 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-(1-ciclopropiletil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (99 mg, 0,24 mmol, 82,3 % de rendimiento).

(R)-N-(1-ciclopropiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 38) y (S)-N-(1-ciclopropiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 39)

El compuesto racémico N-(1-ciclopropiletil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (99 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 30 %-30 %, min) para dar el Compuesto 38 (20 mg, 49,6 umol, 20 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 1,042 min, masa calc. para C₂₃H₂₀F₃NO₂ 399,41 m/z observada 400,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,09 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,69-7,54 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,14 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 3,63-3,50 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 1,07 (dt, J = 4,3, 8,7 Hz, 1H), 0,65-0,37 (m, 3H), 0,36-0,25 (m, 1H) y el Compuesto 39 (20 mg, 49,6 umol, 20 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 1,036 min, masa calc. para C₂₃H₂₀F₃NO₂ 399,41 m/z observada 400,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 4,1, 8,7 Hz, 1H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,68-7,52 (m, 3H), 7,23-7,08 (m, 3H), 3,62-3,49 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,13-1,01 (m, 1H), 0,63-0,37 (m, 3H), 0,36-0,23 (m, 1H).

Ejemplo 39: (R)-N-(1-(oxetan-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 40) y (S)-N-(1-(oxetan-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 41)



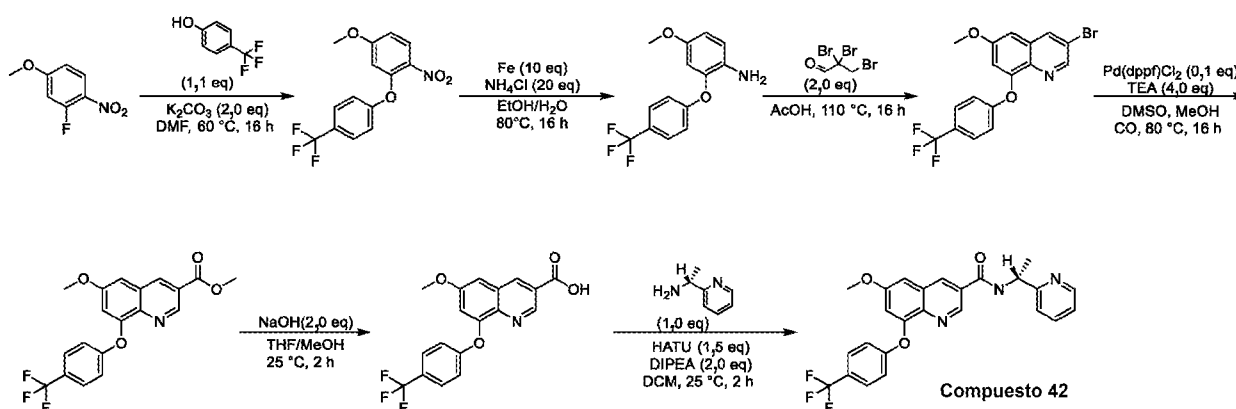
N-(1-(oxetan-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

- 5 La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), HATU (171,6 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (116,6 mg, 0,90 mmol, 0,15 ml, 3 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió 1-(oxetan-3-il)etanamina (33,4 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-[1-(oxetan-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (66,2 mg, 0,15 mmol, 50,8 % de rendimiento).

(R)-N-(1-(oxetan-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 40) y (S)-N-(1-(oxetan-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 41)

- 15 El compuesto racémico N-[1-(oxetan-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (66,2 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 30 %-30 %, min) para dar el Compuesto 40 (10,8 mg, 25,6 µmol, 16,1 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,954 min, masa calc. para C₂₃H₂₀F₃NO₃ 415,41 m/z observada 416,0 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 4,67-4,51 (m, 5H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H) y el Compuesto 41 (19,1 mg, 45,2 µmol, 28,4 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,949 min, masa calc. para C₂₃H₂₀F₃NO₃ 415,41 m/z observada 416,0 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,56 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,51-4,45 (m, 4H), 4,43 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 1,15-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 40: (R)-6-metoxi-N-(1-(piridin-2-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 42)



4-metoxi-1-nitro-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)benceno

- 35 A una solución del compuesto 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno (3,00 g, 17,53 mmol, 1,0 equiv.) y el compuesto 4-(trifluorometil)fenol (3,13 g, 19,28 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (30 ml) se le añadió K₂CO₃ (4,85 g, 35,06 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-metoxi-1-nitro-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)benceno (5,2 g, 94,7 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,82 (dd, *J* = 2,6, 9,3 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

5 4-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)anilina

A una solución del compuesto 4-metoxi-1-nitro-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)benceno (5,20 g, 16,60 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (50 ml) y H₂O (10 ml) se le añadieron Fe (9,27 g, 0,17 mol, 10 equiv.) y NH₄Cl (17,76 g, 0,33 mol, 20 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EA (80 ml) y H₂O (40 ml). La suspensión se separó y, a continuación, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)anilina (4,6 g, en bruto).

15 3-bromo-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina

Una mezcla del compuesto 4-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)anilina (1,00 g, 3,53 mmol, 1,0 equiv.) y el compuesto 2,2,3-tribromopropanal (2,08 g, 7,06 mmol, 2,0 equiv.) en AcOH (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y, a continuación, la suspensión se basificó con NaOH (1 M) a pH = 10. La mezcla resultante se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-bromo-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina (230 mg, 16,3 % de rendimiento).

25 6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto 3-bromo-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina (180,0 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.) y TEA (183,0 mg, 1,81 mmol, 4,0 equiv.) en DMSO (3 ml) y MeOH (2,4 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (33,1 mg, 45,2 μmol, 0,1 equiv.) en una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó en una atmósfera de CO (310,26 kPa (45 psi)) a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxilato de metilo (140 mg, 82,0 % de rendimiento).

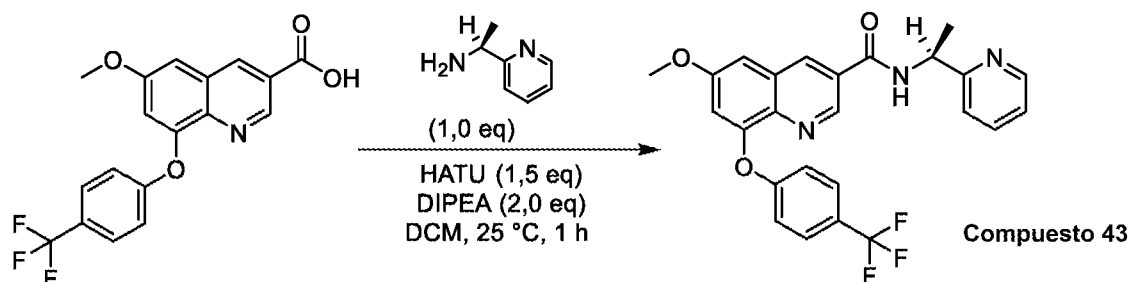
35 ácido 6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxílico

A una solución del compuesto 6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxilato de metilo (25,0 mg, 66,2 μmol, 1,0 equiv.) en THF (0,45 ml) y MeOH (0,15 ml) se le añadió NaOH (1 M, 0,13 ml, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La suspensión se ajustó con HCl (1 M) a pH = 5 y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con EA (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar ácido 6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxílico (20 mg, en bruto).

45 (R)-6-metoxi-N-(1-(piridin-2-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida

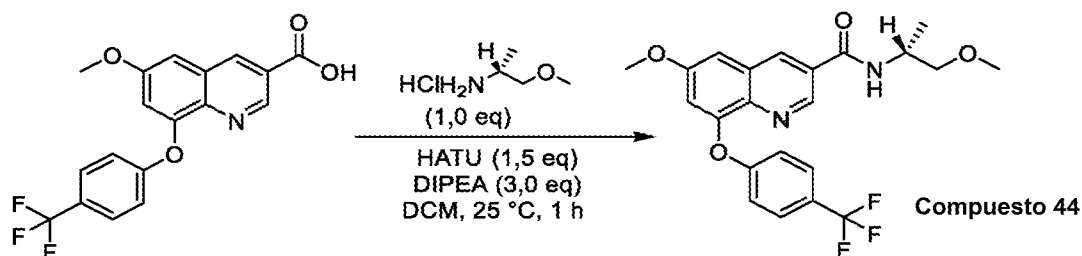
A una solución del compuesto ácido 6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxílico (20,0 mg, 55,0 μmol, 1,0 equiv.), el compuesto (R)-1-(piridin-2-il)etan-1-amina (6,7 mg, 55,0 μmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (14,2 mg, 0,11 μmol, 2,0 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (31,4 mg, 82,5 μmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (8,33 mg, 32,3 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,840 min, masa calc. para C₂₅H₂₀F₃N₃O₃ 467,15, m/z observada 468,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,28-8,16 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,46-5,36 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 41: (S)-6-metoxi-N-(1-(piridin-2-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 43)



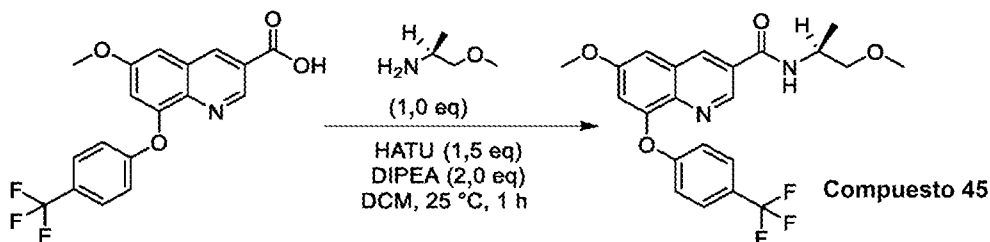
A una solución de ácido 6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxy)quinolin-3-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 40) (25,0 mg, 68,8 μ mol, 1,0 equiv.), el compuesto (S)-1-(piridin-2-il)etan-1-amina (8,4 mg, 68,8 μ mol, 1,0 equiv.) y DIPEA (17,8 mg, 0,14 mol, 2,0 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (39,2 mg, 0,10 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (11,25 mg, 34,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,843 min, masa calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 467,44, m/z observada 468,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,44-5,34 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 42: (R)-6-metoxi-N-(1-metoxipropan-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxy)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 44)



A una solución de ácido 6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxy)quinolin-3-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 40) (25,0 mg, 68,8 μ mol, 1,0 equiv.), el compuesto (R)-1-metoxipropan-2-amina (8,6 mg, 68,8 μ mol, 1,0 equiv., HCl) y DIPEA (26,6 mg, 0,20 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (39,2 mg, 0,10 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (11,71 mg, 38,7 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,910 min, masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 434,15, m/z observada 435,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

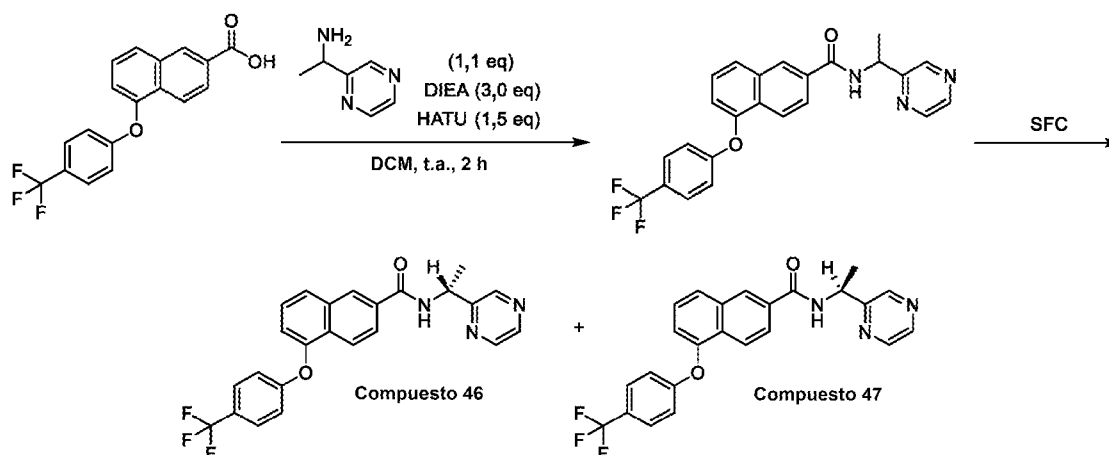
Ejemplo 43: (S)-6-metoxi-N-(1-metoxipropan-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxy)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 45)



A una solución de ácido 6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxy)quinolin-3-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 40) (25,0 mg, 68,8 μ mol, 1,0 equiv.), el compuesto (S)-1-metoxipropan-2-amina (6,1 mg, 68,8 μ mol, 1,0 equiv.) y DIPEA (17,8 mg, 0,14 mol, 2,0 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (39,2 mg, 0,10 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (13,85 mg, 46,3 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,906 min, masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 434,15, m/z observada 435,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,07 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 44: (R)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 46) y (S)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 47)



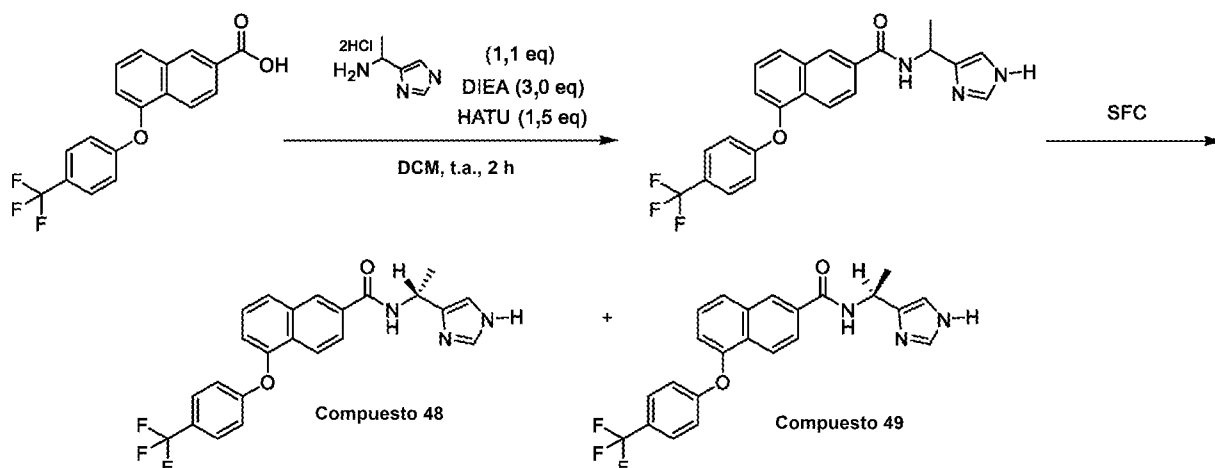
N-(1-(pirazin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), HATU (171,6 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (116,6 mg, 0,90 mmol, 0,15 ml, 3 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió 1-pirazin-2-iletanamina (40,7 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-(1-(pirazin-2-iletil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (22 mg, 49,7 μmol , 16,5 % de rendimiento).

(R)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 46) y (S)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 47)

El compuesto racémico N-(1-(pirazin-2-iletil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (22 mg, 50,30 μmol , 1 equiv.) se separó por SFC (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 μm); fase móvil: $[\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,1 % ETOH]; % de B: 50 %-50 %, min) para dar el Compuesto 46 (6 mg, 13,6 μmol , 27,2 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,970 min, masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 437,41 m/z observada 438,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 2H), 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,61 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 0,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,42 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,70 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H); y el Compuesto 47 (5 mg, 11,4 μmol , 22,6 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,974 min, masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 437,41 m/z observada 438,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,61 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,42 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,70 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 45: (R)-N-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 48) y (S)-N-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 49)



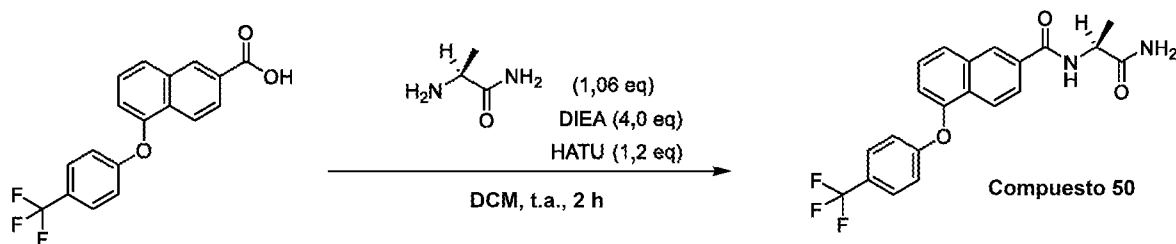
N-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

- 5 La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), HATU (171,6 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) y DIEA (116,6 mg, 0,90 mmol, 0,15 ml, 3 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió 1-(1H-imidazol-4-il)etanamina (60,9 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv., 2HCl) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (103 mg, 0,23 mmol, 79,6 % de rendimiento).

(R)-N-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 48) y (S)-N-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 49)

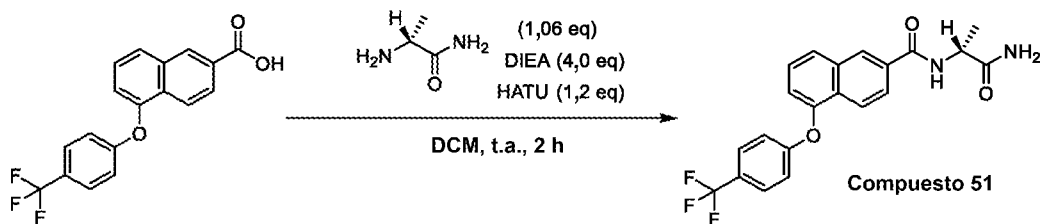
- 15 El compuesto racémico N-[1-(1H-imidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (70 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % IPA], % de B: 45 %-45 %, min) para dar el Compuesto 48 (13 mg, 30,2 µmol, 18,3 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,860 min, masa calc. para C₂₃H₁₈F₃N₃O₂ 425,40 m/z observada 426,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,51-4,45 (m, 4H), 4,43 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 1,15-1,05 (m, 4H); y el Compuesto 49 (15 mg, 34,9 µmol, 21,2 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,860 min, masa calc. para C₂₃H₁₈F₃N₃O₂ 425,40 m/z observada 426,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,84-7,73 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,26 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 46: (S)-N-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 50)



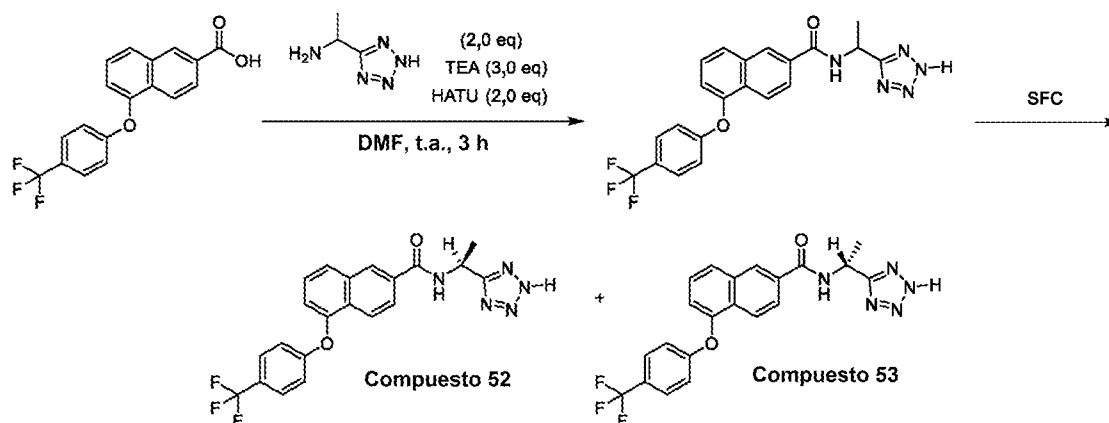
- 30 A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (68,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió DIEA (77,7 mg, 0,60 mmol, 0,10 ml, 4 equiv.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h y a continuación se añadió (2S)-2-aminopropanamida (19,8 mg, 0,15 mmol, 1,06 equiv., HCl). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (50 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (31 mg, 77,0 µmol, 51,2 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,785 min, masa calc. para C₂₁H₁₇F₃N₂O₃ 402,37 m/z observada 425,1 [M+Na]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68-8,58 (m, 2H), 8,03-7,94 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,47 (quint, J = 7,2 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 47: (R)-N-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 51)



A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (68,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (77,7 mg, 0,60 mmol, 0,10 ml, 4 equiv.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h y a continuación se añadió (2R)-2-aminopropanamida (19,8 mg, 0,15 mmol, 1,06 equiv., HCl). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (20 ml) y se extrajo con EA (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (30,5 mg, 75,8 umol, 50,3 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,790 min, masa calc. para C₂₁H₁₇F₃N₂O₃ 402,37 m/z observada 425,1,0 [M+Na]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69-8,57 (m, 2H), 8,04-7,93 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (s a, 1H), 4,47 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 48: (S)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 52) y (R)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 53)



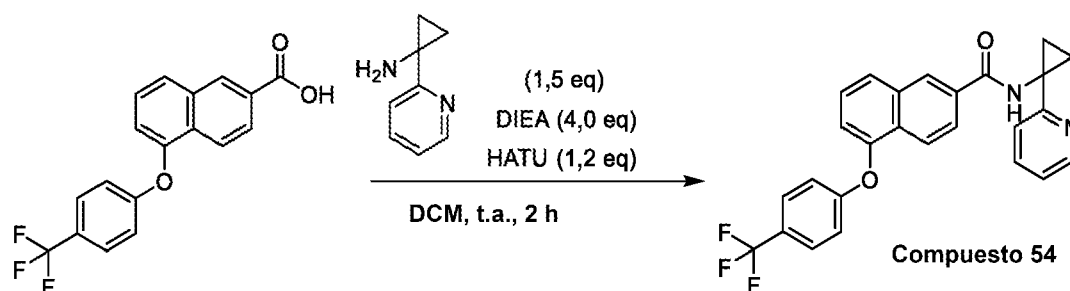
N-(1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (0,05 g, 0,15 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 ml) se le añadieron HATU (114,4 mg, 0,30 mmol, 2 equiv.) y Et₃N (45,6 mg, 0,45 mmol, 62,8 ul, 3 equiv.). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 25 °C. A la mezcla se le añadió 1-(2H-tetrazol-5-il)etanamina (34,0 mg, 0,30 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó durante 2,5 h a 25 °C. La mezcla se inactivó con H₂O (30 ml) y la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-[1-(2H-tetrazol-5-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (30 mg, 70,2 umol, 46,6 % de rendimiento).

(S)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 52) y (R)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 53)

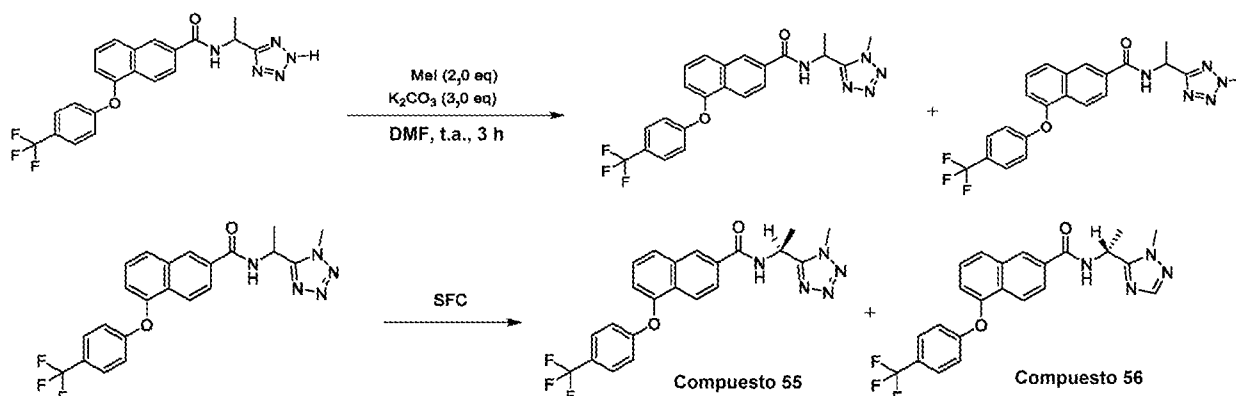
El compuesto racémico N-[1-(2H-tetrazol-5-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (0,02 g, 46,8 umol, 1 equiv.) se separó por SFC (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 40 %-40 %, min) dos veces para dar el Compuesto 52 (1,1 mg, 2,6 umol, 11,1 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,929 min, masa calc. para C₂₁H₁₆F₃N₅O₂ 427,38 m/z observada 428,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,54 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 1,66 (d a, J = 6,5 Hz, 3H); y el Compuesto 53 (3,2 mg, 7,6 umol, 32,5 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,923 min, masa calc. para C₂₁H₁₆F₃N₅O₂ 427,38 m/z observada 428,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87-7,72 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,52 (s a, 1H), 1,61 (d a, J = 5,6 Hz, 3H).

Ejemplo 49: N-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 54)



A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (68,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió DIEA (77,7 mg, 0,60 mmol, 0,10 ml, 4 equiv.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h y a continuación se añadió 1-(2-piridil)ciclopropanamina (121,1 mg, 0,22 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (20 ml) y se extrajo con EA (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto del título (17 mg, 37,9 umol, 25,1 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,783 min, masa calc. para C₂₆H₁₉F₃N₂O₂ 448,44 m/z observada 449,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 3H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 50: (S)-N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 55) y (R)-N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 56)



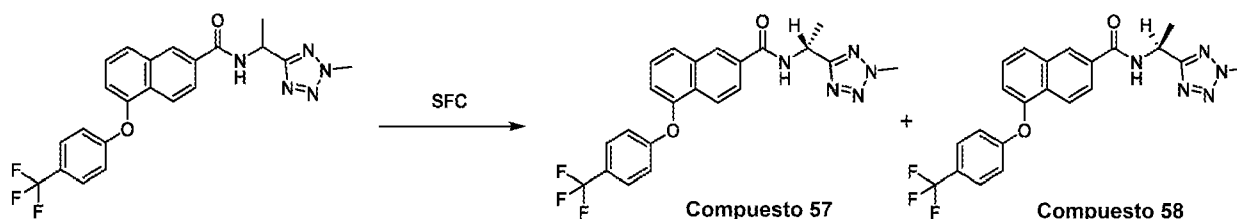
N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida y N-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A la solución de N-[1-(2H-tetrazol-5-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (0,2 g, 0,46 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 ml) se le añadieron CH₃I (132,8 mg, 0,93 mmol, 58,2 ul, 2 equiv.) y K₂CO₃ (194,0 mg, 1,40 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La solución de reacción se añadió a H₂O (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar N-[1-(2-metiltetrazol-5-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (20,9 mg, 47,3 umol, 10,1 % de rendimiento) y N-[1-(1-metiltetrazol-5-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (20,8 mg, 47,3 umol, 10,1 % de rendimiento).

(S)-N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 55) y (R)-N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 56)

El compuesto racémico N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (0,02 g, 45,3 umol, 1 equiv.) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 40 %-40 %, min) para dar el Compuesto 55 (2,2 mg, 4,9 umol, 21,9 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,954 min, masa calc. para C₂₂H₁₈F₃N₅O₂ 441,41 m/z observada 442,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,74 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,54 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,15-4,04 (m, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H); y el Compuesto 56 (2,6 mg, 6,0 umol, 26,9 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,957 min, masa calc. para C₂₂H₁₈F₃N₅O₂ 441,41 m/z observada 442,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,54 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

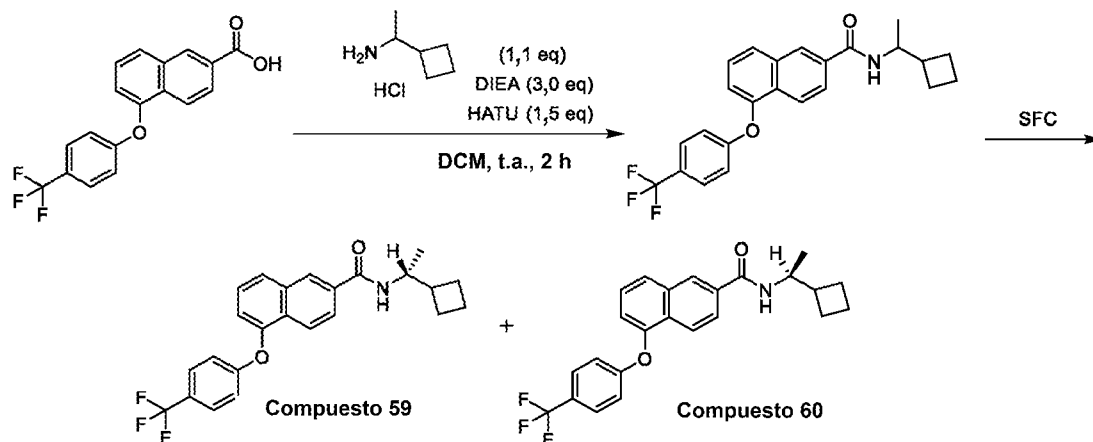
Ejemplo 51: (R)-N-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 57) y (S)-N-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 58)



(R)-N-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 57) y (S)-N-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 58)

El compuesto racémico N-[1-(2-metiltetrazol-5-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo 50) (0,02 g, 45,3 μ mol, 1 equiv.) se separó por SFC (columna: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm x 30 mm, 10 μ m); fase móvil: $[\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}]$ al 0,1 % IPA; % de B: 35 %-35 %, min) para dar el Compuesto 57 (4,8 mg, 10,8 μ mol, 48,0 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,960 min, masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 441,41 m/z observada 442,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,50 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,1 Hz, 3H); y el Compuesto 58 (4,5 mg, 10,1 μ mol, 45,0 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,959 min, masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 441,41 m/z observada 442,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,50 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 3H), 1,63 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 52: (R)-N-(1-ciclobutiletíl)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 59) y (S)-N-(1-ciclobutiletíl)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 60)



N-(1-ciclobutiletíl)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

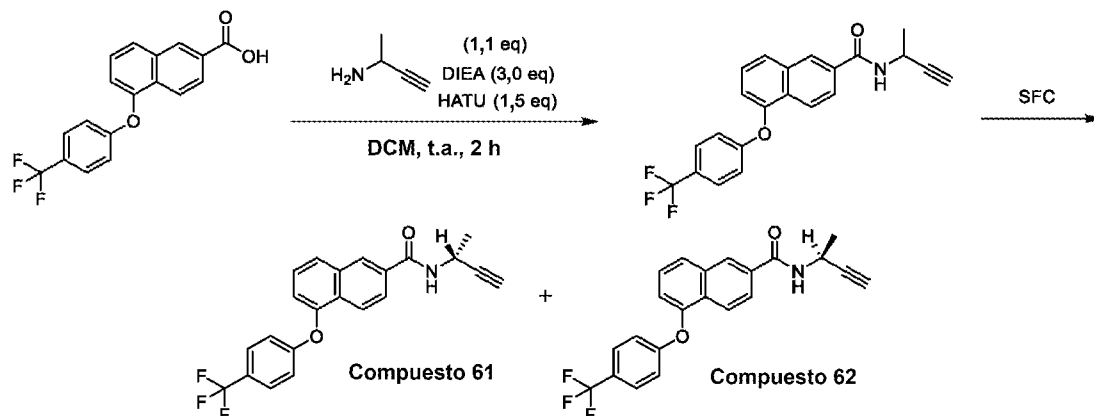
La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), HATU (171,6 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (116,6 mg, 0,90 mmol, 0,15 ml, 3 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió 1-ciclobutiletanamina (44,9 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv., HCl) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto N-(1-ciclobutiletíl)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (91 mg, 0,21 mmol, 71,6 % de rendimiento).

(R)-N-(1-ciclobutiletíl)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 59) y (S)-N-(1-ciclobutiletíl)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 60)

El compuesto racémico N-(1-ciclobutiletíl)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (91 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK ASH (250 mm x 30 mm, 5 μ m); fase móvil: $[\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}]$ al 0,1 % ETOH; % de B: 30 %-30 %, min) para dar el Compuesto 59 (26,7 mg, 64,5 μ mol, 29,3 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 1,068 min, masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2$ 413,43 m/z observada 414,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,72-7,55 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H); y el Compuesto 60 (18,9 mg, 45,6 μ mol, 20,7 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 1,069 min, masa calc. para

$C_{24}H_{22}F_3NO_2$ 413,43 m/z observada 414,0 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,90 (td, $J = 1,9$; 8,7 Hz, 2H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,22-4,13 (m, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 4H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 53: (R)-N-(but-3-in-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 61) y (S)-N-(but-3-in-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 62)



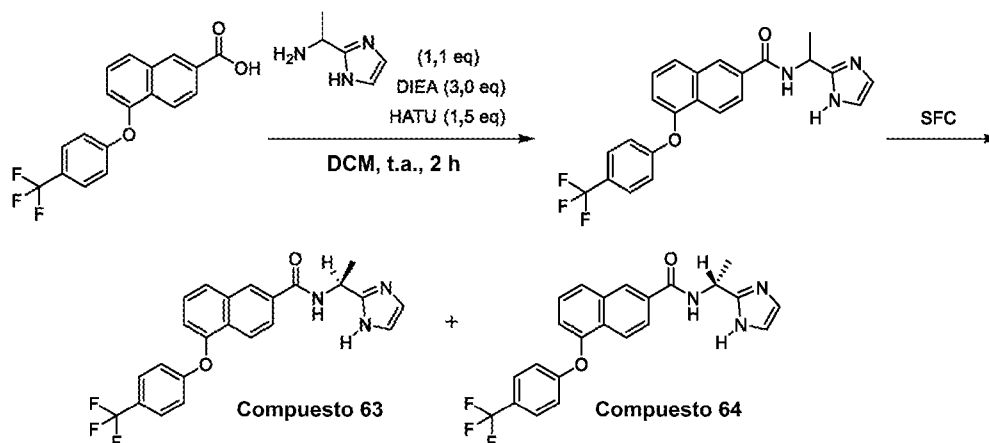
10 N-(but-3-in-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), HATU (171,6 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (116,6 mg, 0,90 mmol, 0,15 ml, 3 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió clorhidrato de but-3-in-2-amina (34,9 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto N-(1-metilprop-2-inil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (112 mg, 0,29 mmol, 96,6 % de rendimiento).

20 (R)-N-(but-3-in-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 61) y (S)-N-(but-3-in-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 62)

El compuesto racémico N-(1-metilprop-2-inil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (98 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC para dar el Compuesto 61 (24,6 mg, 64,1 μ mol, 25,1 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,999 min, masa calc. para $C_{22}H_{16}F_3NO_2$ 383,36 m/z observada 384,0 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,60 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,02 (dd, $J = 2,4$, 6,9 Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H); y el Compuesto 62 (24,8 mg, 64,8 μ mol, 25,3 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,999 min, masa calc. para $C_{22}H_{16}F_3NO_2$ 383,36 m/z observada 383,9 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,02 (dc, $J = 2,3$, 7,0 Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H).

35 Ejemplo 54: (S)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 63) y (R)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 64)



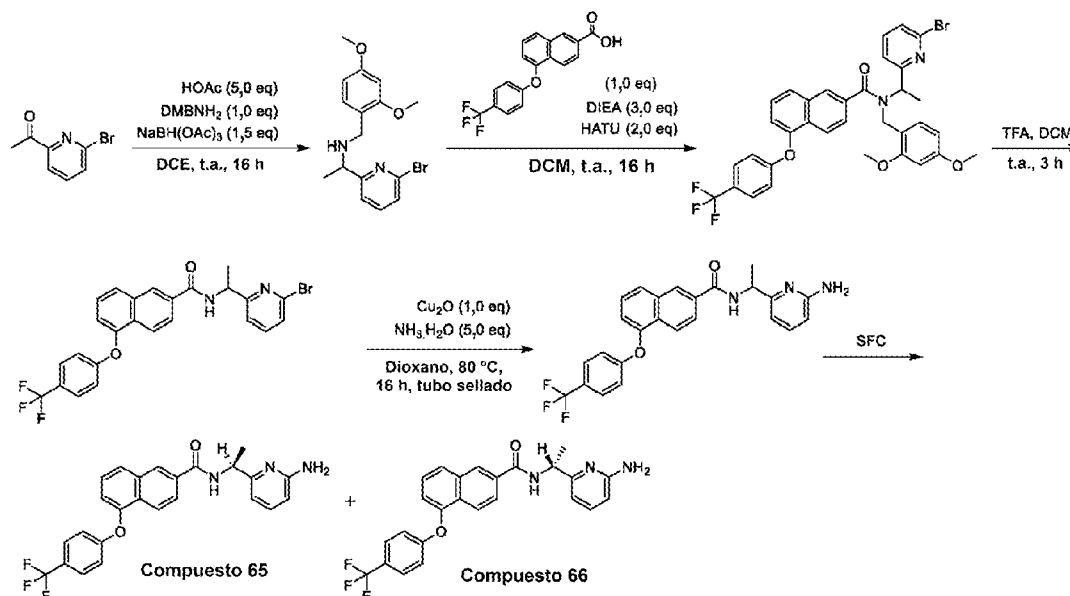
N-(1-(1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), HATU (171,6 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (116,6 mg, 0,90 mmol, 0,15 ml, 3 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió 1-(1H-imidazol-2-il)etanamina (48,8 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv., HCl) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-[1-(1H-imidazol-2-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (52 mg, 0,12 mmol, 40,2 % de rendimiento).

(S)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 63) y (R)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 64)

El compuesto racémico N-[1-(1H-imidazol-2-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (52 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC para dar el Compuesto 63 (5,2 mg, 12,3 μ mol, 10,1 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,855 min, masa calc. para C₂₃H₁₈F₃N₃O₂ 425,40 m/z observada 426,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (s, 2H), 5,31 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H); y el Compuesto 64 (21,5 mg, 50,6 μ mol, 41,4 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,855 min, masa calc. para C₂₃H₁₈F₃N₃O₂ 425,40 m/z observada 426,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 0,8, 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (s, 2H), 5,43 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 55: (S)-N-(1-(6-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 65) y (R)-N-(1-(6-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 66)



1-(4-bromopiridin-2-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)etanamina

A una solución de 1-(6-bromo-2-piridil)etanona (3,2 g, 16,00 mmol, 1 equiv.) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (2,67 g, 16,00 mmol, 2,41 ml, 1 equiv.) en DCE (30 ml) se le añadió HOAc (4,80 g, 79,99 mmol, 4,57 ml, 5 equiv.), se agitó a 25 °C durante 1 h y a continuación se le añadió NaBH(OAc)₃ (5,09 g, 24,00 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. A continuación se añadió agua helada (30 ml) y la mezcla se neutralizó a pH = 9~10 con NaOH ac. (2 M). La fase acuosa se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto 1-(6-bromo-2-piridil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]etanamina (1,6 g, 4,42 mmol, 27,6 % de rendimiento).

N-(1-(6-bromopiridin-2-il)etil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

Una mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (473,0 mg, 1,42 mmol, 1 equiv.), HATU (1,08 g, 2,85 mmol, 2 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (551,9 mg, 4,27 mmol, 0,74 ml, 3 equiv.) a 25 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y a continuación se añadió 1-(6-bromo-2-piridil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]etanamina (500 mg, 1,42 mmol, 1 equiv.) (en DCM (3 ml)). La mezcla resultante se agitó a 25 °C

durante 15 h. El residuo se vertió en H₂O (50 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto N-[1-(6-bromo-2-piridil)etil]-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (650 mg, 0,97 mmol, 68,6 % de rendimiento).

N-(1-(6-bromopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[1-(6-bromo-2-piridil)etil]-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (590 mg, 0,88 mmol, 1 equiv.) en DCM (0,5 ml) se le añadió TFA (9,09 g, 79,69 mmol, 5,90 ml, 89,88 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. A continuación se añadió agua helada (30 ml) y la mezcla se neutralizó a pH = 9~10 con NaOH ac. (2 M). La fase acuosa se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto N-[1-(6-bromo-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (425 mg, 0,82 mmol, 93,0 % de rendimiento).

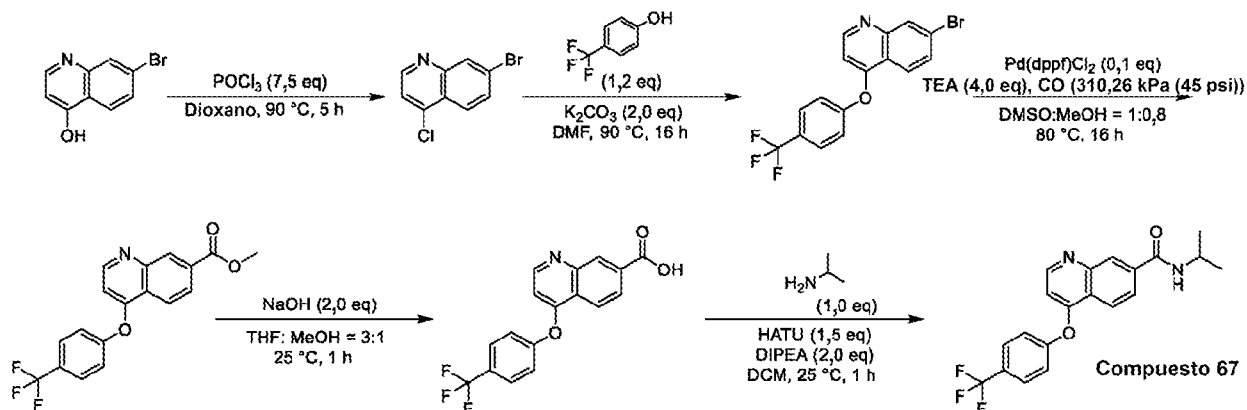
N-(1-(6-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

Una mezcla de N-[1-(6-bromo-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (150 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.), Cu₂O (41,6 mg, 0,29 mmol, 29,7 ul, 1 equiv.), NH₃·H₂O (134,2 mg, 1,46 mmol, 0,14 ml, 38 %, 5 equiv.) en dioxano (1 ml) se cargaron en un tubo de reacción sellado. La temperatura de reacción se aumentó a 80 °C y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto N-[1-(6-amino-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (98 mg, 0,21 mmol, 74,5 % de rendimiento).

(S)-N-(1-(6-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 65) y (R)-N-(1-(6-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 66)

El compuesto racémico N-[1-(6-amino-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (85 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC para dar el Compuesto 65 (20,2 mg, 42,0 umol, 22,3 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,776 min, masa calc. para C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,44 m/z observada 452,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,98-7,87 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,18-5,07 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H); y el Compuesto 66 (17,6 mg, 37,4 umol, 19,8 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,773 min, masa calc. para C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,44 m/z observada 452,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,12 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 56: N isopropil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxamida (Compuesto 67)



7-bromo-4-cloroquinolina

Se añadió POCl₃ (1,03 g, 6,72 mmol, 7,53 equiv.) a una mezcla del compuesto 7-bromoquinolin-4-ol (200,0 mg, 0,89 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se ajustó a pH = 8 con Na₂CO₃ sólido. La mezcla resultante se extrajo con EA (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7-

bromo-4-cloroquinolina (170 mg, 78,5 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

7-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina

- 5 A una solución del compuesto 7-bromo-4-cloroquinolina (120,0 mg, 0,49 mmol, 1,0 equiv.) y el compuesto 4-(trifluorometil)fenol (96,2 mg, 0,59 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (1,5 ml) se le añadió K_2CO_3 (136,7 mg, 0,98 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina (52 mg, 27,6 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,894 min, masa calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}$ 366,98, m/z observada 369,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxilato de metilo

- 20 A una solución del compuesto 7-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina (50,0 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) y TEA (54,9 mg, 0,54 mmol, 4,0 equiv.) en MeOH (0,8 ml) y DMSO (1 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9,9 mg, 13,5 μmol , 0,1 equiv.) en una atmósfera de N_2 . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó en una atmósfera de CO (310,26 kPa (45 psi)) a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxilato de metilo (40 mg, 80,5 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,867 min, masa calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ 347,08, m/z observada 348,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

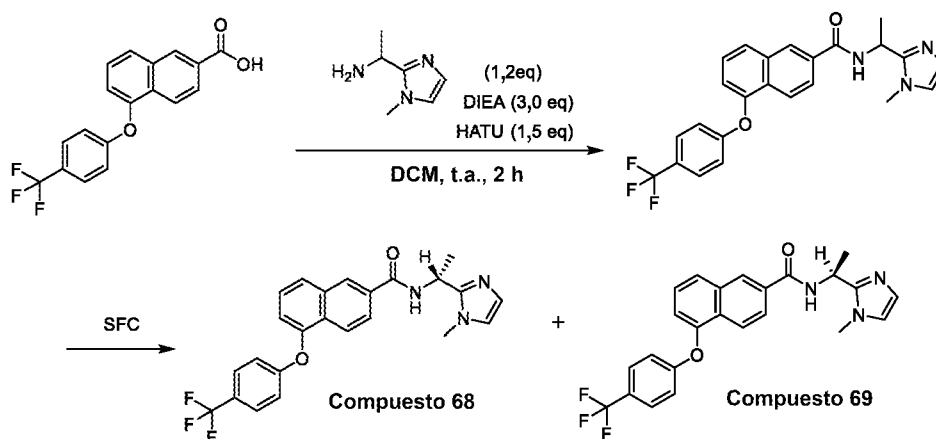
4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxilato de metilo

- 30 A una solución del compuesto 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxilato de metilo (25,0 mg, 72,0 μmol , 1,0 equiv.) en THF (0,6 ml) y MeOH (0,2 ml) se le añadió NaOH (1 M, 0,14 ml, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió H_2O (5 ml) y, a continuación, la mezcla se ajustó con HCl (1 M) a pH = 5. La mezcla resultante se extrajo con EA (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxilato de metilo (20 mg, 83,3 % de rendimiento).

N isopropil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxamida

- 40 A una solución del compuesto 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxilato de metilo (20,0 mg, 60,0 μmol , 1,0 equiv.), *iso*-propilamina (3,6 mg, 60,0 μmol , 1,0 equiv.) y DIPEA (15,5 mg, 0,12 mmol, 2,0 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (34,2 mg, 90,0 μmol , 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (10,42 mg, 45,4 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,820 min, masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 374,12, m/z observada 375,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,42-8,35 (m, 2H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

- 50 **Ejemplo 57: (R)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 68) y (S)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 69)**



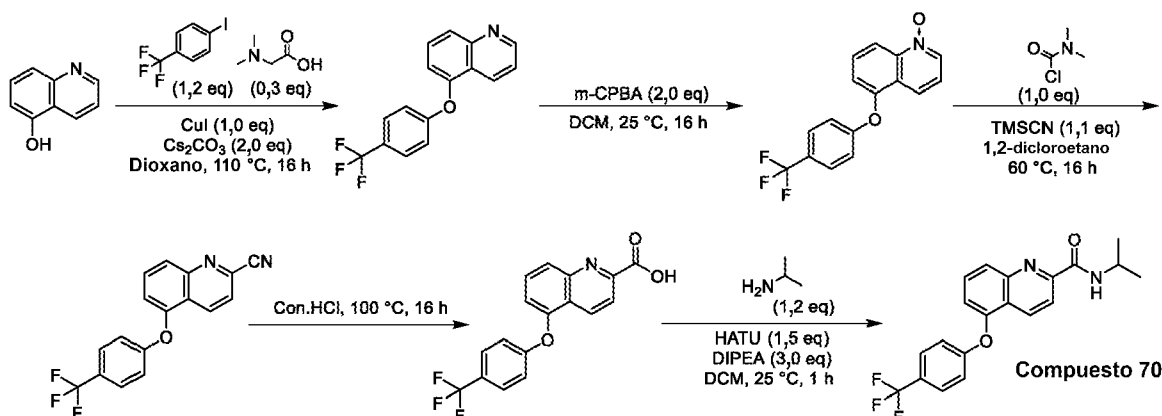
N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

- 5 La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (200 mg, 0,60 mmol, 1 equiv.), DIPEA (233,3 mg, 1,81 mmol, 0,31 ml, 3 equiv.) y HATU (343,3 mg, 0,90 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, a la mezcla se le añadió 1-(1-metilimidazol-2-il)etanamina (90,4 mg, 0,72 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-[1-(1-metilimidazol-2-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (90 mg, 0,20 mmol, 34,0 % de rendimiento).

(R)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 68) y (S)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 69)

- 15 N-[1-(1-metilimidazol-2-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (90 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.) se separó por SFC para dar el Compuesto 68 (22,6 mg, 51,6 umol, 25,2 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,872 min, masa calc. para C₂₄H₂₀F₃N₃O₂ 439,43 m/z observada 440,0[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,50 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H); y el Compuesto 69 (10,5 mg, 23,8 umol, 11,6 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,872 min, masa calc. para C₂₄H₂₀F₃N₃O₂ 439,43 m/z observada 440,0[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 0,8, 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,49 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 58: N Isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carboxamida (Compuesto 70)



5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina

A una solución del compuesto quinolin-5-ol (400,0 mg, 2,76 mmol, 1,0 equiv.), el compuesto 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (899,4 mg, 3,31 mmol, 1,2 equiv.), CuI (524,8 mg, 2,76 mmol, 1,0 equiv.) y el compuesto dimetilglicina (85,2 mg, 0,82 mmol, 0,3 equiv.) en dioxano (10 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,80 g, 5,51 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (50 ml x 3). Las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina (270 mg, 33,2 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,848 min, masa calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ 289,07, m/z observada 290,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

1-óxido de 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina

A una solución del compuesto 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina (250,0 mg, 0,86 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml) se le añadió *m*-CPBA (350,9 mg, 1,73 mmol, 85 %, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con NaOH (30 ml, 1 M) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH (25 ml, 1 M) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar 1-óxido de 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina (220 mg, 83,3 % de rendimiento).

5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carbonitrilo

A una solución del compuesto 1-óxido de 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina (100,0 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añadieron TMSCN (35,7 mg, 0,36 mmol, 1,1 equiv.) y cloruro de dimetilcarbámico (35,2 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carbonitrilo (75 mg, 72,8 % de rendimiento).

ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carboxílico

Una mezcla del compuesto 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carbonitrilo (40,0 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) en HCl conc. (1 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y, a continuación, la suspensión se filtró para dar ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carboxílico (35 mg, en bruto).

30

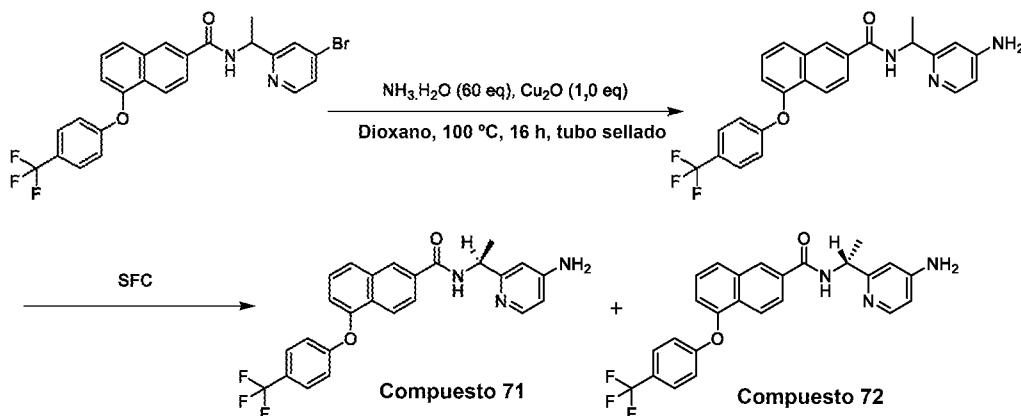
N-isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carboxamida

A una solución del compuesto ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carboxílico (35,0 mg, 94,6 μmol , 1 equiv., HCl), *iso*-propilamina (6,7 mg, 0,11 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (36,7 mg, 0,28 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (54,0 mg, 0,14 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (5,81 mg, 16,2 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 1,048 min, masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ 374,12, m/z observada 375,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 4,42-4,28 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

40

Ejemplo 59: (S)-N-(1-(4-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 71) y (R)-N-(1-(4-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 72)

45



N-(1-(4-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

50

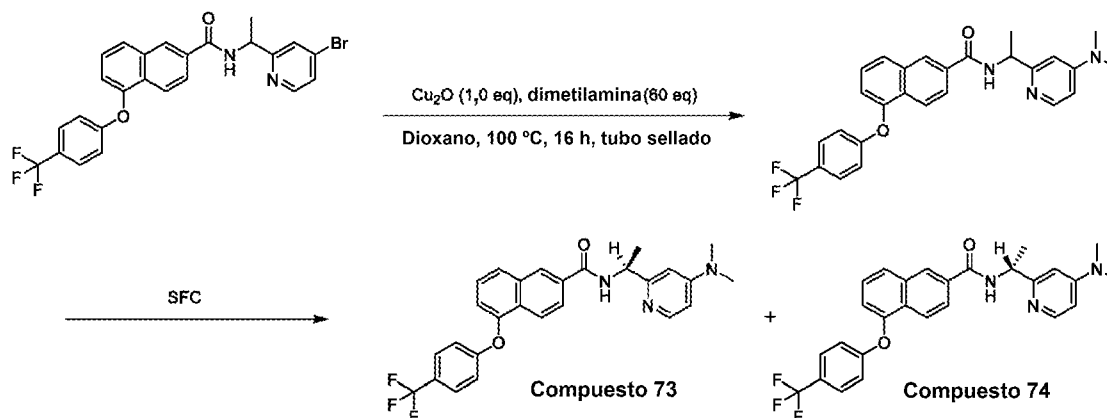
A una solución de *N*-[1-(4-bromo-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (200 mg, 0,38 mmol, 1 equiv.) en dioxano (1 ml) se le añadieron $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,73 g, 23,37 mmol, 3 ml, 30 %, 60,21 equiv.) y Cu_2O (55,53 mg,

0,38 mmol, 39,6 ul, 1 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en un tubo sellado. A la mezcla se le añadió H₂O (20 ml) y se extrajo con EA (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-[1-(4-amino-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (88 mg, 0,19 mmol, 49,7 % de rendimiento).

(S)-N-(1-(4-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 71) y (R)-N-(1-(4-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 72)

El compuesto racémico N-[1-(4-amino-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (88 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC para dar el Compuesto 71 (22,6 mg, 50,0 umol, 25,6 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,879 min, masa calc. para C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,44 m/z, observada 452,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04-7,91 (m, 4H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,34 (d a, J = 5,5 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,08-4,98 (m, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H); y el Compuesto 72 (24,5 mg, 53,1 umol, 27,2 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,823 min, masa calc. para C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,44 m/z, observada 452,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06-7,90 (m, 4H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,37 (d a, J = 5,6 Hz, 1H), 6,15 (s a, 2H), 5,04 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 60: (S)-N-(1-(4-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 73) y (R)-N-(1-(4-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 74)



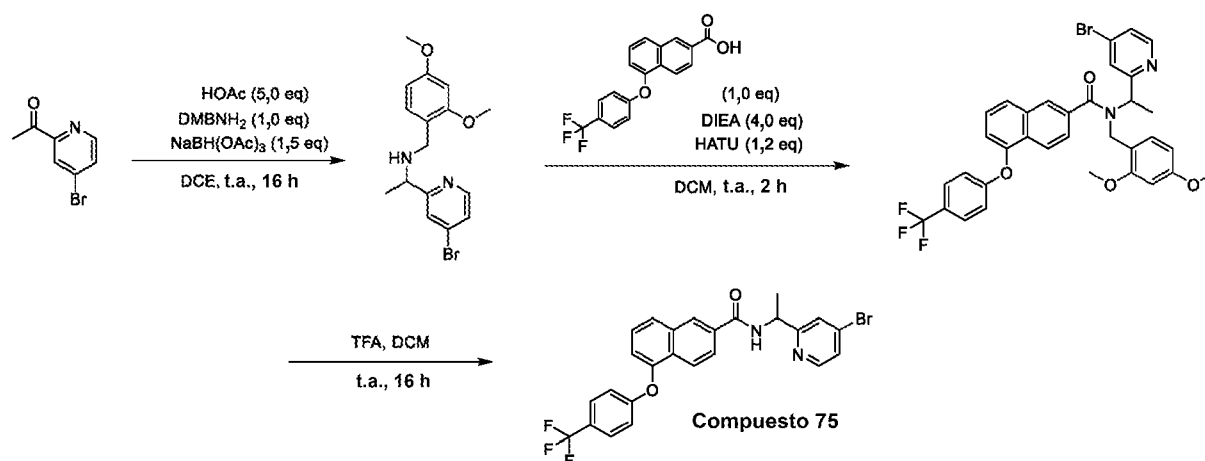
N-(1-(4-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[1-(4-bromo-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (200 mg, 0,38 mmol, 1 equiv.) en dioxano (1 ml) se le añadieron N-metilmetanamina (2,67 g, 23,69 mmol, 3 ml, 40 %, 60 equiv.) y Cu₂O (55,5 mg, 0,38 mmol, 39,6 ul, 1 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en un tubo sellado. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-[1-(4-(dimetilamino)-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (134 mg, 0,27 mmol, 69,8 % de rendimiento).

(S)-N-(1-(4-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 73) y (R)-N-(1-(4-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 74)

El compuesto racémico N-[1-(4-(dimetilamino)-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (95 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC para dar el Compuesto 73 (24,3 mg, 50,0 umol, 25,2 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,885 min, masa calc. para C₂₇H₂₄F₃N₃O₂ 479,49 m/z, observada 480,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,54-6,47 (m, 1H), 5,13 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 2,98-2,90 (m, 6H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H) Compuesto 74 (39,6 mg, 81,1 umol, 40,9 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,882 min, masa calc. para C₂₇H₂₄F₃N₃O₂ 479,49 m/z, observada 480,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,02-7,95 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,50 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 5,13 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 2,94 (s, 6H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 61: N-(1-(4-bromopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 75)



1-(4-bromopiridin-2-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)etanamina

- 5 A una solución de 1-(4-bromo-2-piridil)etanona (10 g, 49,99 mmol, 1 equiv.) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (8,36 g, 49,99 mmol, 7,53 ml, 1 equiv.) en DCE (120 ml) se le añadió HOAc (15,01 g, 249,96 mmol, 14,30 ml, 5 equiv.) y se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (15,89 g, 74,99 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. A continuación, se añadió agua helada (50 ml) y la mezcla se neutralizó a pH = 9~10 con NaOH ac. (4 M). La fase acuosa se extrajo con EA (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto 1-(4-bromo-2-piridil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]etanamina (7,16 g, 15,29 mmol, 30,5 % de rendimiento).

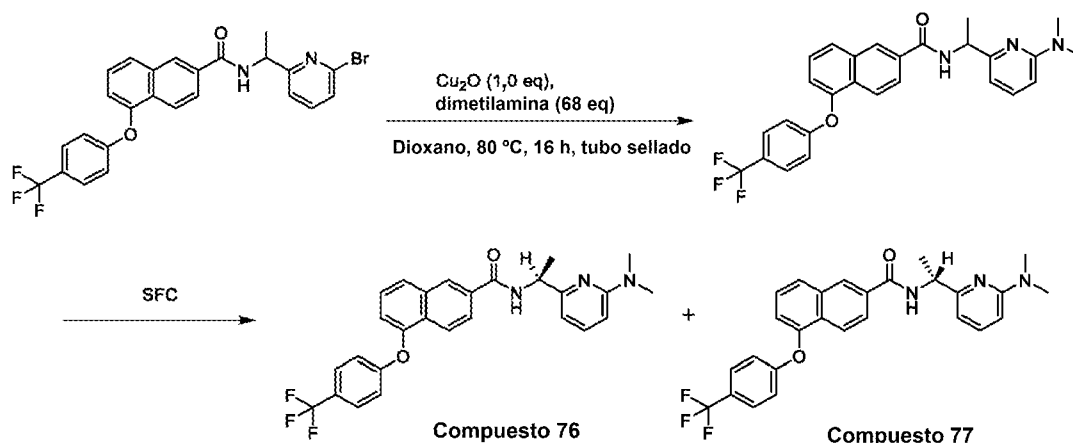
N-(1-(4-bromopiridin-2-il)etil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

- 15 A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (2 g, 6,02 mmol, 1 equiv.) y HATU (2,75 g, 7,22 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (35 ml) se le añadió DIPEA (3,11 g, 24,08 mmol, 4,19 ml, 4 equiv.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h, a continuación se añadió 1-(4-bromo-2-piridil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]etanamina (2,82 g, 6,02 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-[1-(4-bromo-2-piridil)etil]-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (3,5 g, 5,15 mmol, 85,6 % de rendimiento).

N-(1-(4-bromopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

- 25 A una solución de N-[1-(4-bromo-2-piridil)etil]-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (3,5 g, 5,26 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (61,60 g, 540,24 mmol, 40 ml, 102,7 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió agua helada (30 ml) y la mezcla se neutralizó a pH = 9~10 con NaOH ac. (4 M). La fase acuosa se extrajo con EA (40 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-[1-(4-bromo-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (2,68 g, 4,99 mmol, 94,9 % de rendimiento). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto del título (72 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 75,0 %). LCMS (ESI): TR = 0,951 min, masa calc. para C₂₅H₁₈BrF₃N₂O₂ 515,32 m/z, observada 517,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,06-7,96 (m, 3H), 7,78-7,62 (m, 4H), 7,57 (dd, J = 1,8, 5,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,24 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

40 **Ejemplo 62: (S)-N-(1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 76) y (R)-N-(1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 77)**



N-(1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

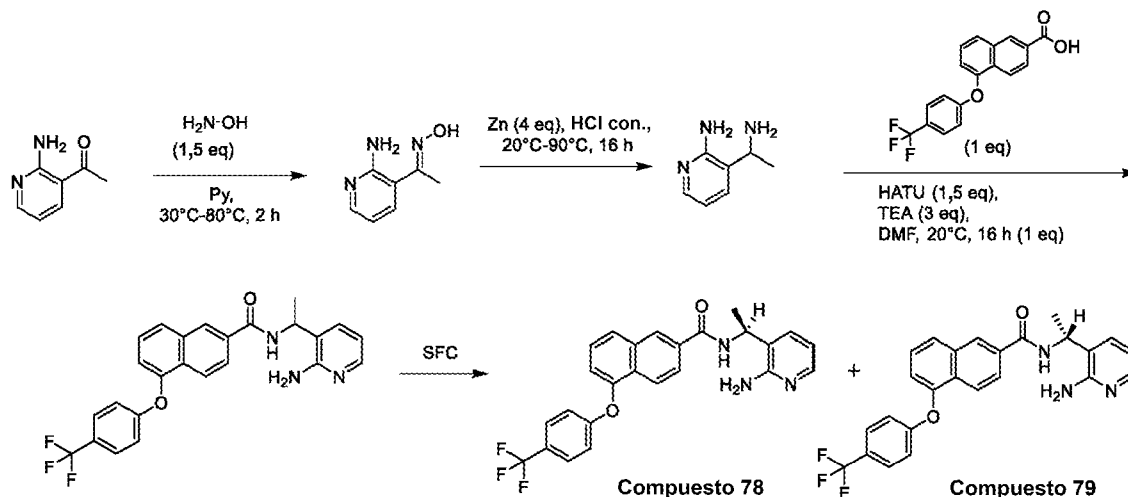
- 5 Una mezcla de N-[1-(6-bromo-2-piridin-2-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo 55) (120 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.), Cu₂O (33,3 mg, 0,23 mmol, 23,8 ul, 1 equiv.), N-metilmetanamina (1,78 g, 15,79 mmol, 2 ml, 68 equiv.) en dioxano (0,5 ml) se cargaron en un tubo de reacción sellado. La temperatura de reacción se aumentó a 80 °C y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. El filtro se vertió en H₂O (30 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto N-[1-(6-(dimetilamino)-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (88 mg, 0,18 mmol, 78,8 % de rendimiento).

- 15 (S)-N-(1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 76) y (R)-N-(1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 77)

- El compuesto racémico N-[1-(6-(dimetilamino)-2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (88 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC para dar el Compuesto 76 (20,7 mg, 41,0 umol, 22,3 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,808 min, masa calc. para C₂₇H₂₄F₃N₃O₂ 479,49 m/z observada 480,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,18 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,09 (s, 6H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 3H); y el Compuesto 77 (22,3 mg, 46,5 umol, 25,3 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,790 min, masa calc. para C₂₇H₂₄F₃N₃O₂ 479,49 m/z observada 480,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,18 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,09 (s, 6H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 63: (S)-N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 78) y (R)-N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 79)

30



(E)-1-(2-aminopiridin-3-il)etanona oxima

A una solución de 1-(2-aminopiridin-3-il)etan-1-ona (300 mg, 2,2 mmol, 1 equiv.) en Py (6 ml) a 30 °C se le añadió hidroxilamina (229,7 mg, 3,31 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar (E)-1-(2-aminopiridin-3-il)etanona oxima (375 mg, 2,2 mmol, 99,1 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,333 min, masa calc. para $C_7H_9N_3O$ 151,07, m/z observada 152,1 $[M+H]^+$.

3-(1-aminoetil)piridin-2-amina

A una mezcla de (E)-1-(2-aminopiridin-3-il)etanona oxima (200 mg, 1,3 mmol, 1 equiv.) y Zn (345,3 mg, 5,3 mmol, 4 equiv.) a 20 °C se le añadió lentamente HCl conc. (3 ml) con agitación vigorosa. La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (20 ml), a continuación se basificó con NaOH 2 N a 20 °C a pH = 9-10 y a continuación se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(1-aminoetil)piridin-2-amina (70 mg, 0,46 mmol, 34,8 % de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d a, J = 4,8 Hz, 1H), 7,32 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (t a, J = 6,1 Hz, 1H), 6,01 (s a, 2H), 4,16 (s a, 1H), 1,46 (d a, J = 6,3 Hz, 3H).

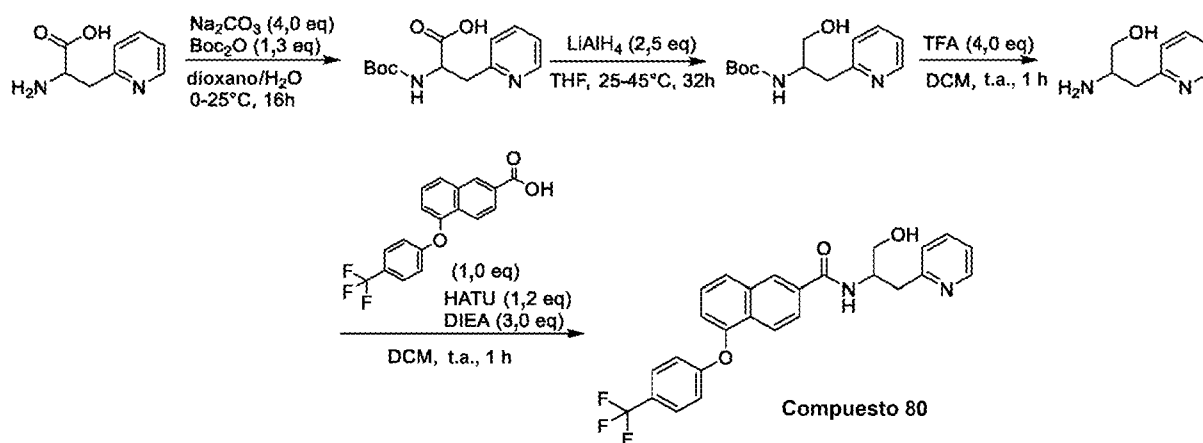
N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de 3-(1-aminoetil)piridin-2-amina (50 mg, 0,36 mmol, 1,6 equiv.) y HATU (129,9 mg, 0,34 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (1 ml) a 20 °C se le añadieron ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (75,7 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) y TEA (69,2 mg, 0,68 mmol, 95 μ l, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC prep. para dar N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (50 mg, 0,11 mmol, 48,1 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,796 min, masa calc. para $C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$ 451,15, m/z observada 452,0 $[M+H]^+$.

(S)-N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 78) y (R)-N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 79)

N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (42 mg, 93 μ mol, 1 equiv.) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 μ m); fase móvil: $[NH_3H_2O]$ al 0,1 % ETOH; % de B: 25 %-25 %, min) para dar el Compuesto 78 (7 mg, 15 μ mol, 16,3 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,876 min, masa calc. para $C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$ 451,15, m/z observada 452,1 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d a, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,64 (dd, J = 5,4, 7,2 Hz, 1H), 6,54 (d a, J = 9,3 Hz, 1H), 6,03 (s a, 1H), 5,52-5,43 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H); y el Compuesto 79 (6 mg, 13 μ mol, 14 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,876 min, masa calc. para $C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$ 451,15, m/z observada 452,0 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,64 (dd, J = 5,3, 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d a, J = 9,5 Hz, 1H), 5,91 (s a, 1H), 5,55-5,42 (m, 1H), 1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 64: N-[1-(hidroximetil)-2-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 80)



ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-piridil)propanoico

A una solución del compuesto ácido 2-amino-3-(piridin-2-il)propanoico (0,2 g, 0,83 mmol, 1 equiv., 2HCl) en dioxano (10 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió Na_2CO_3 (354,6 mg, 3,35 mmol, 4 equiv.) a 0 °C. Y, a continuación, a la solución se le añadió gota a gota Boc_2O (237,3 mg, 1,0 mmol, 0,24 ml, 1,3 equiv.). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La

reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 3-4 con cítrico ac. 0,5 M y se extrajo con EA (5 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2-piridil)propanoico (75 mg, 0,25 mmol, 29,9 % de rendimiento) se usó directamente para la siguiente etapa.

5

N-[1-(hidroximetil)-2-(2-piridil)etil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución del compuesto ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2-piridil)propanoico (75 mg, 0,28 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se le añadió LiAlH₄ (26,7 mg, 0,7 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se agitó a 25°C durante 16 h. La reacción se calentó a 45 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con H₂O (1 ml), NaOH ac. 2 M (1 ml), H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto *N*-[1-(hidroximetil)-2-(2-piridil)etil]carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,12 mmol, 44,7 % de rendimiento) se usó directamente para la siguiente etapa.

15 2-amino-3-(2-piridil)propan-1-ol

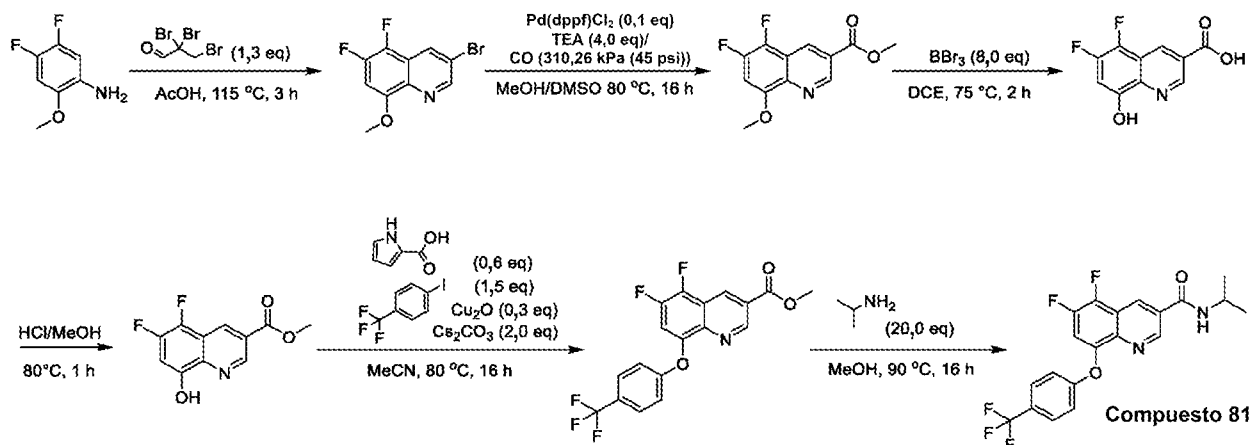
A una solución del compuesto *N*-[1-(hidroximetil)-2-(2-piridil)etil]carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (57,4 mg, 0,5 mmol, 37 ul, 4 equiv.). La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 2-amino-3-(2-piridil)propan-1-ol (50 mg, en bruto, 2TFA), que se usó directamente para la siguiente etapa.

20

N-[1-(hidroximetil)-2-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

A una solución del compuesto ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (21,8 mg, 65,7 umol, 1 equiv.) y HATU (30 mg, 78,9 umol, 1,2 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió el compuesto 2-amino-3-(2-piridil)propan-1-ol (25 mg, 65,7 umol, 1 equiv., 2TFA) seguido de DIEA (25,4 mg, 0,19 mmol, 34 ul, 3 equiv.). La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con H₂O (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (2,1 mg, 4,5 umol, 6,8 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,825 min, masa calc. para C₂₆H₂₁F₃N₂O₃ 466,15, m/z observada 467,1 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60-8,55 (m, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 1,8, 8,8 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (dt, *J* = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 0,8, 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,59-4,48 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H).

35 Ejemplo 65: 5,6-difluoro-*N*-isopropil-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 81)



3-bromo-5,6-difluoro-8-metoxiquinolona

40

A una solución de 4,5-difluoro-2-metoxi-anilina (0,5 g, 3,14 mmol, 1 equiv.) en AcOH (8 ml) se le añadió 2,2,3-tribromopropanal (1,20 g, 4,08 mmol, 1,3 equiv.) a 115 °C. La mezcla se agitó a 115 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na₂CO₃ saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-bromo-5,6-difluoro-8-metoxi-quinolina (400 mg, 1,39 mmol, 44,1 % de rendimiento).

45

5,6-difluoro-8-metoxiquinolin-3-carboxilato de metilo

50 A una solución de 3-bromo-5,6-difluoro-8-metoxi-quinolina (0,4 g, 1,46 mmol, 1 equiv.) en MeOH (4 ml) y DMSO (6 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl₂ (106,8 mg, 0,14 mmol, 0,1 equiv.) y TEA (590,7 mg, 5,84 mmol, 0,81 ml, 4,0 equiv.) en

una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó en una atmósfera de CO (310,26 kPa (45 psi)) a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con H₂O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5,6-difluoro-8-metoxi-quinolin-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0,98 mmol, 67,6 % de rendimiento). Se obtuvo el compuesto 5,6-difluoro-8-metoxi-quinolin-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0,98 mmol, 67,6 % de rendimiento).

ácido 5,6-difluoro-8-hidroxi-quinolin-3-carboxílico

A una solución de 5,6-difluoro-8-metoxi-quinolin-3-carboxilato de metilo (0,2 g, 0,78 mmol, 1 equiv.) en DCE (3 ml) se le añadió BBr₃ (1,58 g, 6,32 mmol, 0,60 ml, 8,0 equiv.) en DCE (1 ml). La mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na₂CO₃ saturado (20 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). A continuación, el pH de la fase acuosa se ajustó con HCl (2 M) a 5-6 y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 5,6-difluoro-8-hidroxi-quinolin-3-carboxílico (120 mg, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto ácido 5,6-difluoro-8-hidroxi-quinolin-3-carboxílico (120 mg, en bruto).

5,6-difluoro-8-hidroxi-quinolin-3-carboxilato de metilo

Una solución de ácido 5,6-difluoro-8-hidroxi-quinolin-3-carboxílico (120 mg, 0,53 mmol, 1 equiv.) en HCl/MeOH (4 M, 12,00 ml, 90,06 equiv.) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5,6-difluoro-8-hidroxi-quinolin-3-carboxilato de metilo (130 mg, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

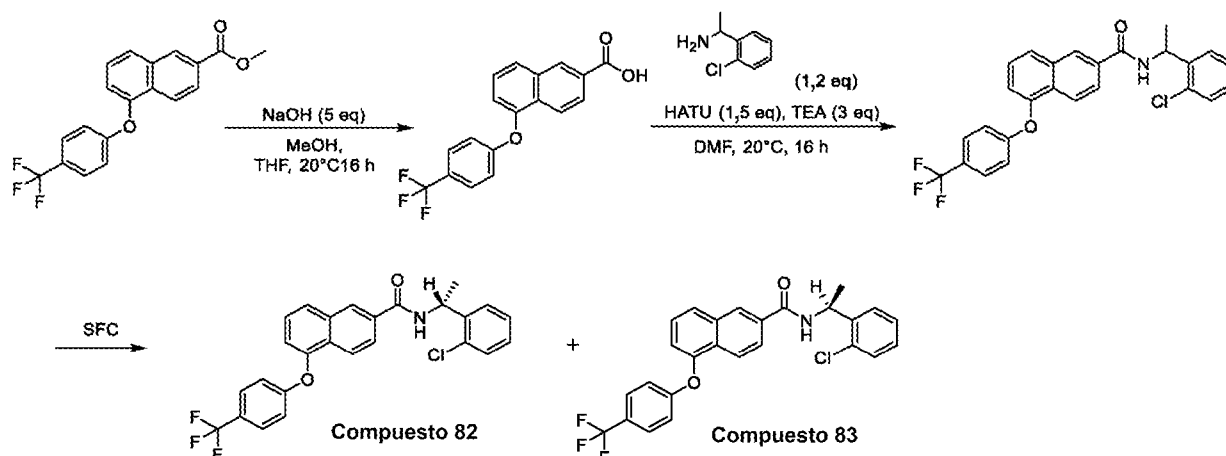
5,6-difluoro-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 5,6-difluoro-8-hidroxi-quinolin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,41 mmol, 1 equiv.) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (170,5 mg, 0,62 mmol, 92,2 ul, 1,5 equiv.), Cs₂CO₃ (272,4 mg, 0,83 mmol, 2,0 equiv.) y Cu₂O (17,9 mg, 0,12 mmol, 12,8 ul, 0,3 equiv.), ácido 1H-imidazol-5-carboxílico (28,1 mg, 0,25 mmol, 0,6 equiv.). La mezcla se agitó en microondas a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5,6-difluoro-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxilato de metilo (20 mg, 52,1 umol, 12,4 % de rendimiento).

5,6-difluoro-N-isopropil-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida

A una solución de 5,6-difluoro-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxilato de metilo (20 mg, 52,1 umol, 1 equiv.) en MeOH (1 ml) se le añadió iso-propilamina (61,6 mg, 1,04 mmol, 89,6 ul, 20 equiv.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (1,9 mg, 4,6 umol, 8,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,793 min, masa calc. para C₂₀H₁₅F₅N₂O₂ 410,34 m/z observada 411,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 7,2, 10,9 Hz, 1H), 7,13 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 6,08 (s a, 1H), 4,39 (s a, 1H), 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Ejemplo 66: (R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 82) y (S)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 83)



ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico

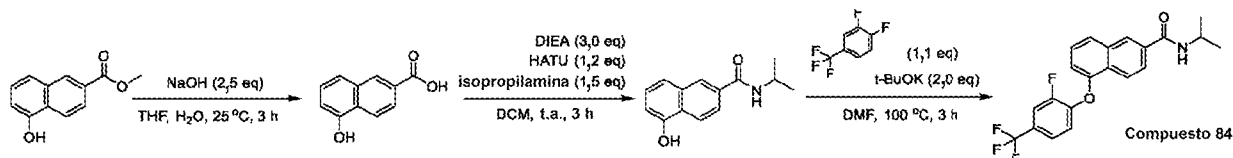
A una solución de 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoato de metilo (500 mg, 1,44 mmol, 1 equiv.) en MeOH (8 ml) a 20 °C se le añadieron NaOH (2 M, 3,6 ml, 5 equiv.) y THF (3 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (20 ml), a continuación se acidificó con HCl 2 N a 0 °C a pH = 2-3 y a continuación se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (440 mg, 1,28 mmol, 89 % de rendimiento).

N-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y HATU (85,8 mg, 0,23 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (1 ml) a 20 °C se le añadieron 1-(2-clorofenil)etan-1-amina (28,1 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) y TEA (45,7 mg, 0,45 mmol, 62 ul, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC prep. para dar *N*-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (52 mg, 0,11 mmol, 73,5 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,993 min, masa calc. para C₂₆H₁₉ClF₃NO₂ 469,11, m/z observada 470,0 [M+H]⁺.

(*R*)-*N*-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 82) y (*S*)-*N*-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 83)

N-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se purificó SFC para dar el Compuesto 82 (12 mg, 25 umol, 23,8 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 1,049 min, masa calc. para C₂₆H₁₉ClF₃NO₂ 469,11, m/z observada 470,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 1,6, 7,7, 14,3 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,75 (d a, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,65 (quint., *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); y el Compuesto 83 (13 mg, 28 umol, 26 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 1,056 min, masa calc. para C₂₆H₁₉ClF₃NO₂ 469,11, m/z observada 470,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 1,6, 7,7, 14,3 Hz, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,75 (d a, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,65 (quint., *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 67: 5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)-*N*-isopropil-2-naftamida (Compuesto 84)

ácido 5-hidroxi-2-naftoico

A una solución de 5-hidroxi-2-naftoico de metilo (1,5 g, 7,42 mmol, 1 equiv.) en THF (25 ml) se le añadió NaOH (741,8 mg, 18,55 mmol, 2,5 equiv.) en H₂O (5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. A continuación, se añadió H₂O (20 ml) y la mezcla se neutralizó a pH = 3-4 con HCl ac. (2 M). La fase acuosa se extrajo con EA (35 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con PE (30 ml x 3). Se obtuvo el compuesto ácido 5-hidroxi-2-naftoico (1,35 g, en bruto).

5-hidroxi-N-isopropil-2-naftamida

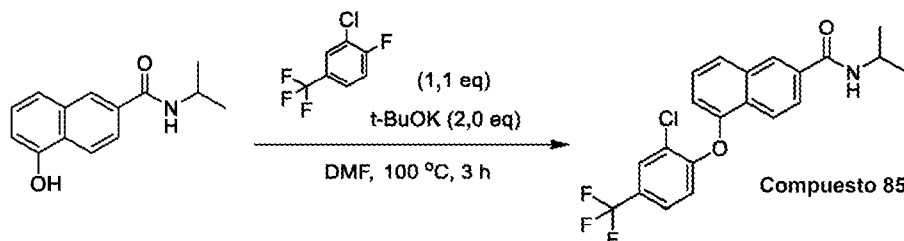
Una mezcla de ácido 5-hidroxi-2-naftoico (500 mg, 2,66 mmol, 1 equiv.) HATU (1,21 g, 3,99 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (15 ml) se le añadió DIPEA (1,03 g, 7,97 mmol, 3 equiv.) a 25 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y a continuación se le añadió *iso*-propilamina (235,5 mg, 3,99 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El residuo se vertió en H₂O (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto 5-hidroxi-N-isopropil-naftaleno-2-carboxamida (410 mg, 1,79 mmol, 67,3 % de rendimiento).

5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)-*N*-isopropil-2-naftamida

Una mezcla de 5-hidroxi-N-isopropil-naftaleno-2-carboxamida (120 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), 1,2-difluoro-4-

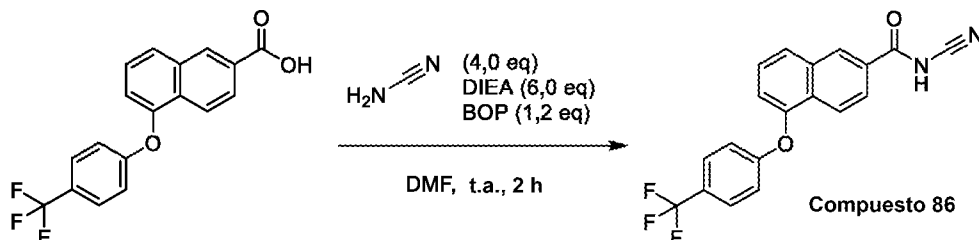
(trifluorometil)benceno (104,8 mg, 0,57 mmol, 1,1 equiv.), t-BuOK (117,4 mg, 1,05 mmol, 2 equiv.) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) a 0 °C y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (49,8 mg, 0,12 mmol, 23,8 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,879 min, masa calc. para C₂₁H₁₇F₄NO₂ 391,36, m/z observada 392,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,46 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02-7,90 (m, 3H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 2H), 4,16 (cd, J = 6,8, 13,8 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 68: 5-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-N-isopropil-2-naftamida (Compuesto 85)



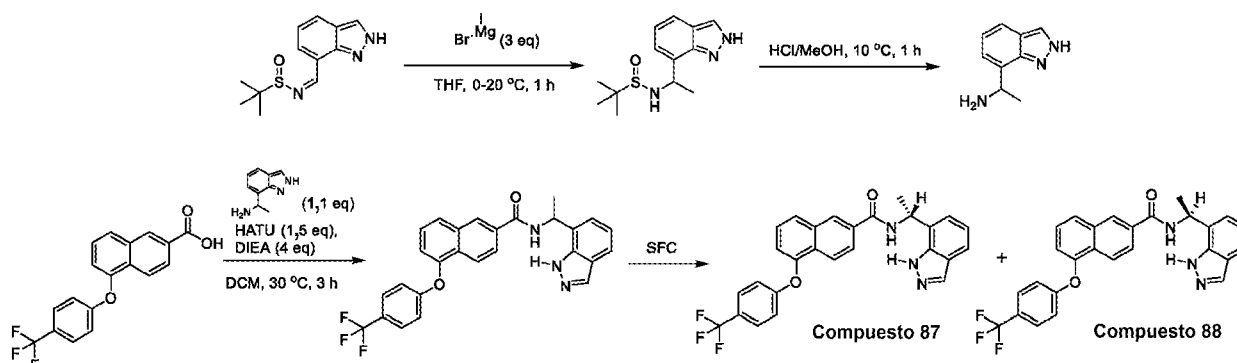
Una mezcla de 5-hidroxi-N-isopropil-naftaleno-2-carboxamida (120 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), 2-cloro-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (114,3 mg, 0,57 mmol, 1,1 equiv.), t-BuOK (117,4 mg, 1,05 mmol, 2 equiv.) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) a 0 °C y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto del título (45,6 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 21,1 %). LCMS (ESI): TR = 0,951 min, masa calc. para C₂₁H₁₇ClF₃NO₂ 407,81, m/z observada 408,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,46 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 3H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,16 (cd, J = 6,6, 13,2 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 69: N-ciano-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 86)



A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron cianamida (25,3 mg, 0,60 mmol, 25 ul, 4 equiv.), DIPEA (116,6 mg, 0,90 mmol, 0,15 ml, 6 equiv.) y BOP (79,8 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (11,9 mg, 33,2 umol, 22,1 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 3,083 min, masa calc. para C₁₉H₁₁F₃N₂O₂ 356,30 m/z observada 354,9 [M-H]⁻; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Ejemplo 70: N-[(1R)-1-(1H-indazol-7-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 87) y N-[(1S)-1-(1H-indazol-7-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 88)



N-[1-(2H-indazol-7-yl)etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida

- 5 A una solución de (Z)-*N*-[(2H-indazol-7-yl)metileno]-2-metilpropano-2-sulfonamida (110 mg, 0,44 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se le añadió bromuro de metil magnesio (3 M en THF, 0,44 ml, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H₂O (5 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar *N*-[1-(2H-indazol-7-yl)etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (90 mg, 0,30 mmol, 66,9 % de rendimiento).

1-(2H-indazol-7-yl)etanamina

- 15 Una mezcla de *N*-[1-(2H-indazol-7-yl)etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (90 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) en HCl/MeOH (2 ml) se agitó a 10 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar 1-(2H-indazol-7-yl)etanamina (80 mg, en bruto, HCl).

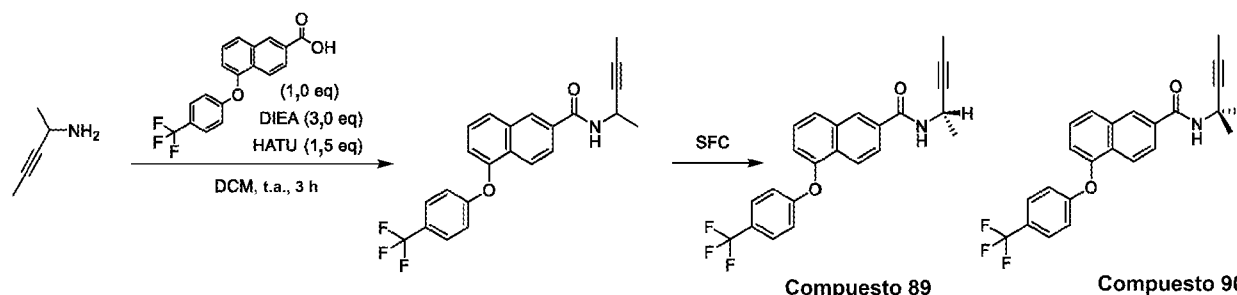
N-[1-(2H-indazol-7-yl)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

- 20 A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftoico (70 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadieron HATU (120,2 mg, 0,32 mmol, 1,5 equiv.) y DIEA (108,9 mg, 0,84 mmol, 0,15 ml, 4 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió 1-(2H-indazol-7-yl)etanamina (45,8 mg, 0,23 mmol, 1,1 equiv., HCl). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar *N*-[1-(2H-indazol-7-yl)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (40 mg, 80,8 μmol, 38,3 % de rendimiento).

N-[(1*R*)-1-(1H-indazol-7-yl)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 87) y *N*-[(1*S*)-1-(1H-indazol-7-yl)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 88)

- 30 *N*-[1-(2H-indazol-7-yl)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (40 mg, 84,1 μmol, 1 equiv.) se purificó por SFC para dar el Compuesto 87 (13,6 mg, 28,5 μmol, 33,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 1,037 min, masa calc. para C₂₇H₂₀F₃N₃O₂ 475,46, m/z observada 476,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,99-11,46 (m, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,83-7,67 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,20-7,08 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,57 (d a, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,08-5,93 (m, 1H), 1,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); y el Compuesto 88 (13,0 mg, 27,1 μmol, 32,2 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 1,039 min, masa calc. para C₂₇H₂₀F₃N₃O₂ 475,46, m/z observada 476,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,05-11,50 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,82-7,69 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,55 (d a, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,08-5,90 (m, 1H), 1,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 71: *N*-[(1*S*)-1-metilbut-2-inil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 89) y *N*-[(1*R*)-1-metilbut-2-inil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 90)



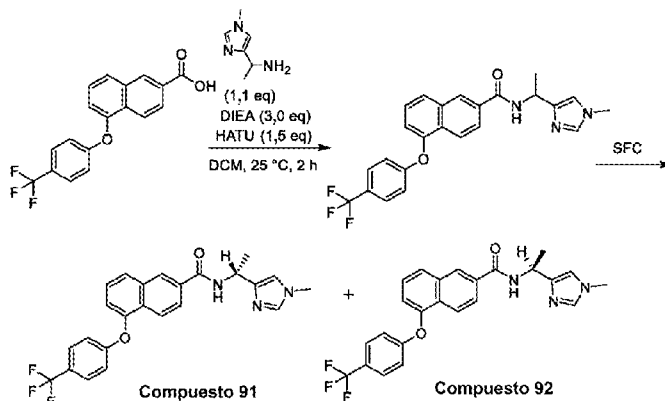
N-(1-metilbut-2-inil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

Una mezcla del compuesto ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftoico (160 mg, 0,48 mmol, 1 equiv.), HATU (274,6 mg, 0,72 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (5 ml) se le añadió DIPEA (186,7 mg, 1,4 mmol, 0,25 ml, 3 equiv.) a 25 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y a continuación se le añadió el compuesto pent-3-in-2-amina (80,1 mg, 0,96 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto N-(1-metilbut-2-inil)-5-[4-(trifluorometil) fenoxi] naftaleno-2-carboxamida (98 mg, 0,24 mmol, 51,21 % de rendimiento).

N-[(1S)-1-metilbut-2-inil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 89) y N-[(1R)-1-metilbut-2-inil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 90)

El compuesto racémico N-(1-metilbut-2-inil)-5-[4-(trifluorometil) fenoxi] naftaleno-2-carboxamida (98 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC para dar el Compuesto 89 (36,4 mg, 90,7 umol, 36,7 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 1,052 min, masa calc. para C₂₃H₁₈F₃NO₂ 397,13 m/z observada 398,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,97-4,83 (m, 1H), 1,81 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H); y el Compuesto 90 (38,3 mg, 95,4 umol, 38,7 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 1,047 min, masa calc. para C₂₃H₁₈F₃NO₂ 397,13 m/z observada 398,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,89 (m, 1H), 1,81 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 72: N-[(1R)-1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 91) y N-[(1S)-1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 92)



N-[1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

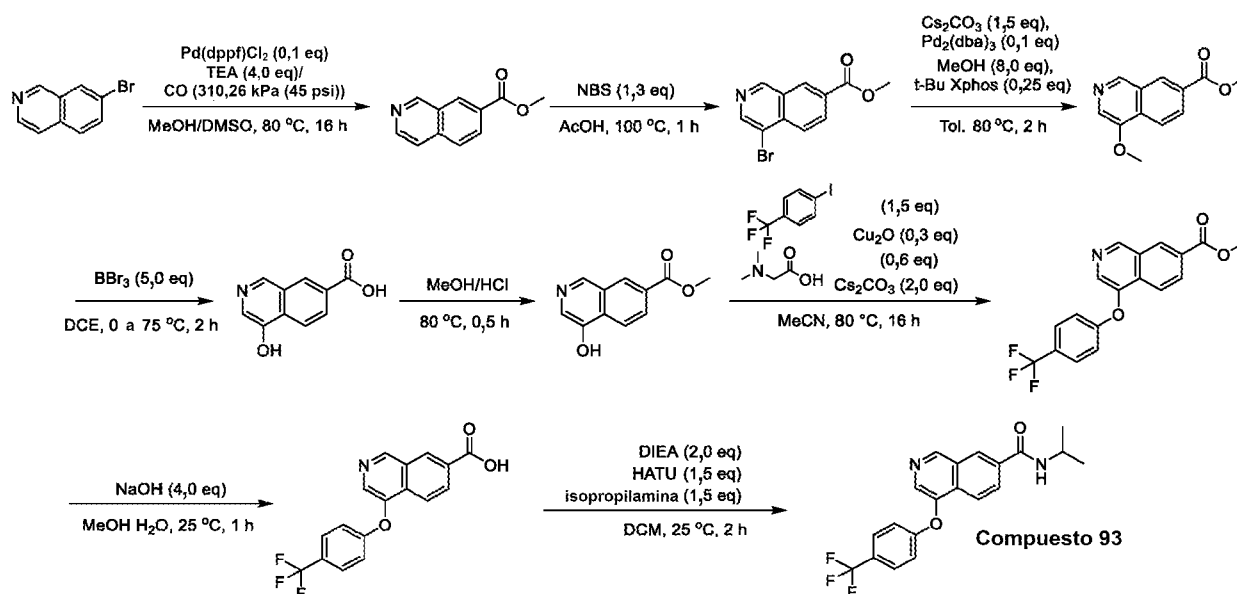
La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), 1-(1-metilimidazol-4-il)etanamina (41,4 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.), DIPEA (116,6 mg, 0,90 mmol, 0,15 ml, 3 equiv.) y HATU (171,6 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-[1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (40 mg, 90,1 umol, 29,9 % de rendimiento).

N-[(1R)-1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 91) y N-[(1S)-1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 92)

El compuesto racémico N-[1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida se separó por SFC (columna: YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm x 30 mm, 10 um; fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 45 %-45 %, min) para dar el Compuesto 91 (13,7 mg, 31,3 umol, 34,4 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,867 min, masa calc. para C₂₄H₂₀F₃N₃O₂ 439,43 m/z observada 440,1[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,65 (d, J = 6,75 Hz, 4 H) 3,69 (s, 3 H) 5,36 (t a, J = 7,13 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,06 (d, J = 8,50 Hz, 2 H) 7,11-7,23 (m, 2 H) 7,47-7,53 (m, 1 H) 7,59 (d, J = 8,76 Hz, 2 H) 7,79 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,76 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 8,88 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H); y el Compuesto 92 (6,32 mg, 14,2 umol, 15,6 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,865 min, masa calc. para C₂₄H₂₀F₃N₃O₂ 439,43 m/z observada 440,1[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,16-1,38 (m, 2 H)

1,63 (d a, $J = 6,63$ Hz, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 5,31-5,39 (m, 1 H) 6,85 (s a, 1 H) 7,06 (d, $J = 8,63$ Hz, 2 H) 7,10-7,19 (m, 1 H) 7,13 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H) 7,41-7,52 (m, 2 H) 7,59 (d, $J = 8,63$ Hz, 2 H) 7,78 (d, $J = 8,25$ Hz, 1 H) 7,87 (d a, $J = 8,76$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J = 8,75$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H).

5 Ejemplo 73: N-isopropil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-7-carboxamida (Compuesto 93)



isoquinolin-7-carboxilato de metilo

10 A una solución de 7-bromoisoquinolina (1 g, 4,42 mmol, 1 equiv.) en MeOH (6 ml) y DMSO (8 ml) se le añadieron TEA (1,79 g, 17,69 mmol, 2,46 ml, 4,0 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (323,5 mg, 0,44 mmol, 0,1 equiv.) en una atmósfera de N_2 . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó en una atmósfera de CO (310,26 kPa (45 psi)) a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar isoquinolin-7-carboxilato de metilo (800 mg, 4,27 mmol, 96,6 % de rendimiento).

4-bromoisoquinolin-7-carboxilato de metilo

20 A una solución de isoquinolin-7-carboxilato de metilo (400 mg, 2,14 mmol, 1 equiv.) en AcOH (7 ml) se le añadió NBS (494,4 mg, 2,78 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na_2CO_3 sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-bromoisoquinolin-7-carboxilato de metilo (420 mg, 1,56 mmol, 73,1 % de rendimiento).

4-metoxiisoquinolin-7-carboxilato de metilo

30 A una solución de 4-bromoisoquinolin-7-carboxilato de metilo (420 mg, 1,56 mmol, 1 equiv.) y MeOH (400,5 mg, 12,50 mmol, 0,50 ml, 8,0 equiv.) en Tol. (8 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (763,7 mg, 2,34 mmol, 1,5 equiv.), t-Bu Xphos (165,8 mg, 0,39 mmol, 0,25 equiv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (143,0 mg, 0,15 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-metoxiisoquinolin-7-carboxilato de metilo (270 mg, 0,85 mmol, 54,8 % de rendimiento).

ácido 4-hidroxiisoquinolin-7-carboxílico

40 A una solución de 4-metoxiisoquinolin-7-carboxilato de metilo (270 mg, 0,85 mmol, 1 equiv.) en DCE (4 ml) se le añadió una solución de BBr_3 (1,07 g, 4,29 mmol, 0,41 ml, 5,0 equiv.) en DCE (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat. (15 mg) a 0 °C y a continuación se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase acuosa se concentró a presión para dar ácido 4-hidroxiisoquinolin-7-carboxílico (300 mg, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto ácido 4-hidroxiisoquinolin-7-carboxílico (300 mg, en bruto).

4-hidroxiisoquinolin-7-carboxilato de metilo

Una solución de ácido 4-hidroxiisoquinolin-7-carboxílico (300 mg, 1,59 mmol, 1 equiv.) en HCl/MeOH (4 M, 35,71 ml, 90,06 equiv.) se agitó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 4-hidroxiisoquinolin-7-carboxilato de metilo (250 mg, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto 4-hidroxiisoquinolin-7-carboxilato de metilo (250 mg, en bruto).

4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-7-carboxilato de metilo

A una solución de 4-hidroxiisoquinolin-7-carboxilato de metilo (150 mg, 0,73 mmol, 1 equiv.) en MeCN (4 ml) se le añadieron 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (301,2 mg, 1,11 mmol, 0,16 ml, 1,5 equiv.), ácido 1H-imidazol-5-carboxílico (49,6 mg, 0,44 mmol, 0,6 equiv.), Cs₂CO₃ (481,0 mg, 1,48 mmol, 2,0 equiv.) y Cu₂O (31,6 mg, 0,22 mmol, 22,6 µl, 0,3 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-7-carboxilato de metilo (30 mg, 82,0 µmol, 11,1 % de rendimiento).

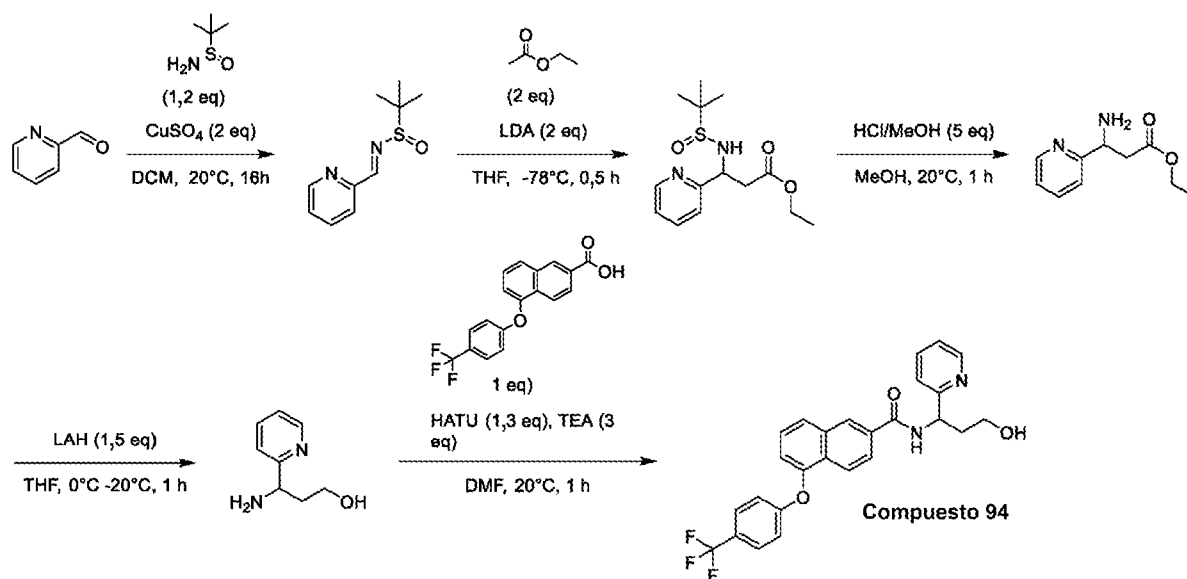
ácido 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-7-carboxílico

A una solución de 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-7-carboxilato de metilo (30 mg, 86,3 µmol, 1 equiv.) en MeOH (1 ml) se le añadió una solución de NaOH (13,8 mg, 0,34 mmol, 4,0 equiv.) en H₂O (0,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 4-5 con HCl (2 M) y a continuación la mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). El producto orgánico combinado se concentró a presión reducida para dar ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-7-carboxílico (30 mg, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

N-isopropil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-7-carboxamida

A una solución de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-7-carboxílico (30 mg, 90,0 µmol, 1 equiv.) en DCM (1,5 ml) se le añadieron HATU (51,3 mg, 0,13 mmol, 1,5 equiv.), DIPEA (23,2 mg, 0,18 mmol, 31,3 µl, 2,0 equiv.) e iso-propilamina (7,9 mg, 0,13 mmol, 11,6 µl, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (3,97 mg, 10,6 µmol, 11,7 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,876 min, masa calc. para C₂₀H₁₇F₃N₂O₂ 374,36 m/z observada 375,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,16 (cd, J = 6,8, 13,6 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 74: N (3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 94)



(E)-2-metil-N-(piridin-2-ilmetileno)propano-2-sulfonamida

A una solución de picolinaldehído (3 g, 28,01 mmol, 1 equiv.) y 2-metilpropano-2-sulfonamida (4,07 g, 33,61 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (56 ml) a 20 °C se le añadió CuSO₄ (8,94 g, 56,02 mmol, 8,60 ml, 2 equiv.). La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y a continuación se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*E*)-2-metil-*N*-(piridin-2-ilmetileno)propano-2-sulfonamida (4,32 g, 20,54 mmol, 73,3 % de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS (ESI): TR = 0,640 min, masa calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ 210,08, m/z observada 210,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo

A una solución de acetato de etilo (837,9 mg, 9,51 mmol, 0,93 ml, 2 equiv.) en THF (5 ml) se le añadió LDA (2 M, 4,76 ml, 2 equiv.) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y, a continuación, se añadió lentamente una solución de (*E*)-2-metil-*N*-(piridin-2-ilmetileno)propano-2-sulfonamida (1,0 g, 4,76 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) a -78°C en la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (3 ml) y agua (40 ml) y se extrajo con EA (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (1,1 g, 3,32 mmol, 69,8 % de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS (ESI): TR = 0,803 min, masa calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 298,14, m/z observada 298,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d a, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,67 (dt, $J = 1,5, 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 5,3, 7,8$ Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,28-3,06 (m, 1H), 2,95-2,81 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 4,8$ Hz, 9H), 1,23-1,17 (m, 3H).

3-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo

A una solución de 3-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) a 20°C se le añadió gota a gota HCl/MeOH (4 M, 0,42 ml, 5 equiv.), y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 3-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (65 mg, 0,33 mmol, 99,9 % de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa.

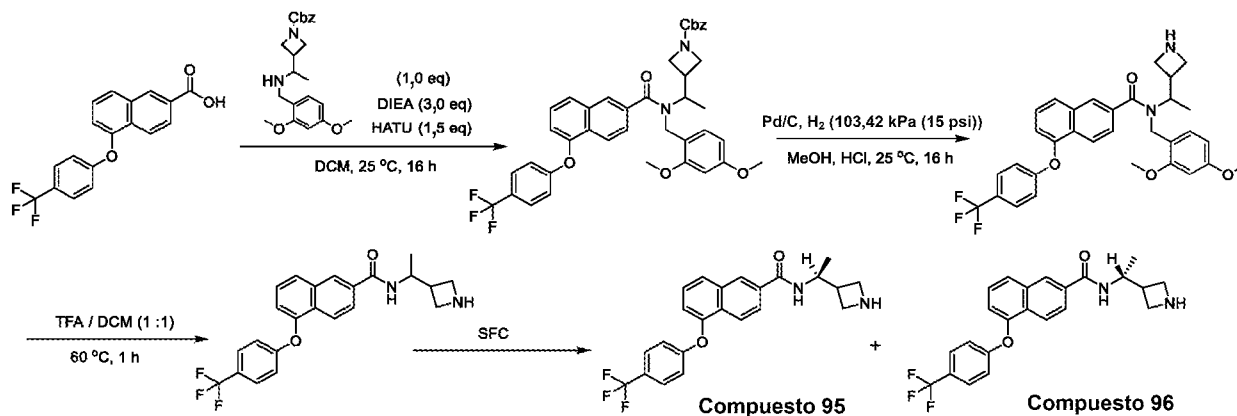
3-amino-3-(piridin-2-il)propan-1-ol

A una solución de 3-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (65 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml) a 0°C se le añadió LAH (19,1 mg, 0,50 mmol, 1,5 equiv.), y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó a 0°C con agua (dos gotas) y a continuación NaOH 2 N (dos gotas), se diluyó con EA (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y a continuación se filtró para eliminar el sólido. El filtrado se concentró para dar 3-amino-3-(piridin-2-il)propan-1-ol (45 mg, 0,30 mmol, 88,4 % de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa.

N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (40 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.), 3-amino-3-(piridin-2-il)propan-1-ol (36,6 mg, 0,24 mmol, 2 equiv.) y HATU (59,5 mg, 0,16 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (1 ml) a 20°C se le añadió TEA (36,5 mg, 0,36 mmol, 50 μl , 3 equiv.), y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (15,0 mg, 29,8 μmol , 24,8 % de rendimiento, HCl). LCMS (ESI): TR = 0,843 min, masa calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 466,15, m/z observada 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,98-7,87 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,52 (dd, $J = 6,3, 8,3$ Hz, 1H), 3,83 (ddd, $J = 4,0, 7,7, 11,4$ Hz, 1H), 3,72 (td, $J = 5,4, 11,1$ Hz, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H).

Ejemplo 75: *N*-[(1*S*)-1-(azetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 95) y *N*-[(1*R*)-1-(azetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 96)



3-[1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil] amino] etil] azetidin-1-carboxilato de

bencilo

Una mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (1,38 g, 4,16 mmol, 1 equiv.), HATU (2,37 g, 6,24 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (20 ml) se le añadió DIPEA (1,61 g, 12,48 mmol, 2,17 ml, 3 equiv.) a 25 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y a continuación se le añadió 3-[1-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]etil]azetidín-1-carboxilato de bencilo (1,6 g, 4,16 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. El residuo se vertió en H₂O (50 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto 3-[1-[(2, 4-dimetoxifenil)metil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidín-1-carboxilato de bencilo (2,21 g, 3,07 mmol, 73,7 % de rendimiento).

N-[1-(azetidín-3-il)etil]-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

A una solución de 3-[1-[(2,4-dimetoxifenil)metil-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidín-1-carboxilato de bencilo (250 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) en MeOH (5 ml) se le añadieron Pd/C (50 mg, 0,36 mmol, 10 %, 1,00 equiv.) y HCl (12 M, 0,31 ml, 10,5 equiv.) en una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con MeOH (10 ml x 2). El filtro se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto N-[1-(azetidín-3-il)etil]-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (195 mg, en bruto).

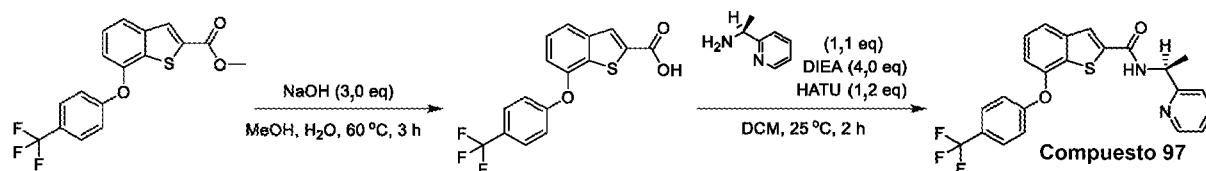
N-[1-(azetidín-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

A una solución de N-[1-(azetidín-3-il)etil]-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (190 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (2,31 g, 20,26 mmol, 1,5 ml, 60,2 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM y el TFA para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-[1-(azetidín-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (91,4 mg, 0,22 mmol, 64,9 % de rendimiento).

N-[(1S)-1-(azetidín-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 95) y N-[(1R)-1-(azetidín-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 96)

El compuesto racémico N-[1-(azetidín-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC para dar el Compuesto 95 (23,4 mg, 54,7 umol, 25,2 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,822 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₂ 414,16 m/z observada 415,1[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68-7,54 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,49-4,30 (m, 1H), 3,81-3,58 (m, 3H), 3,52-3,36 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 3H); y el Compuesto 96 (18,3 mg, 42,8 umol, 19,7 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,830 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₂ 414,16 m/z observada 415,1[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47-8,40 (m, 1H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,68-7,53 (m, 3H), 7,25-7,06 (m, 3H), 4,50-4,26 (m, 1H), 3,81-3,55 (m, 2H), 3,51-3,35 (m, 1H), 3,07-2,61 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 3H).

Ejemplo 76: (S)-N-(1-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzotiofeno-2-carboxamida (Compuesto 97)



ácido 7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzotiofeno-2-carboxílico

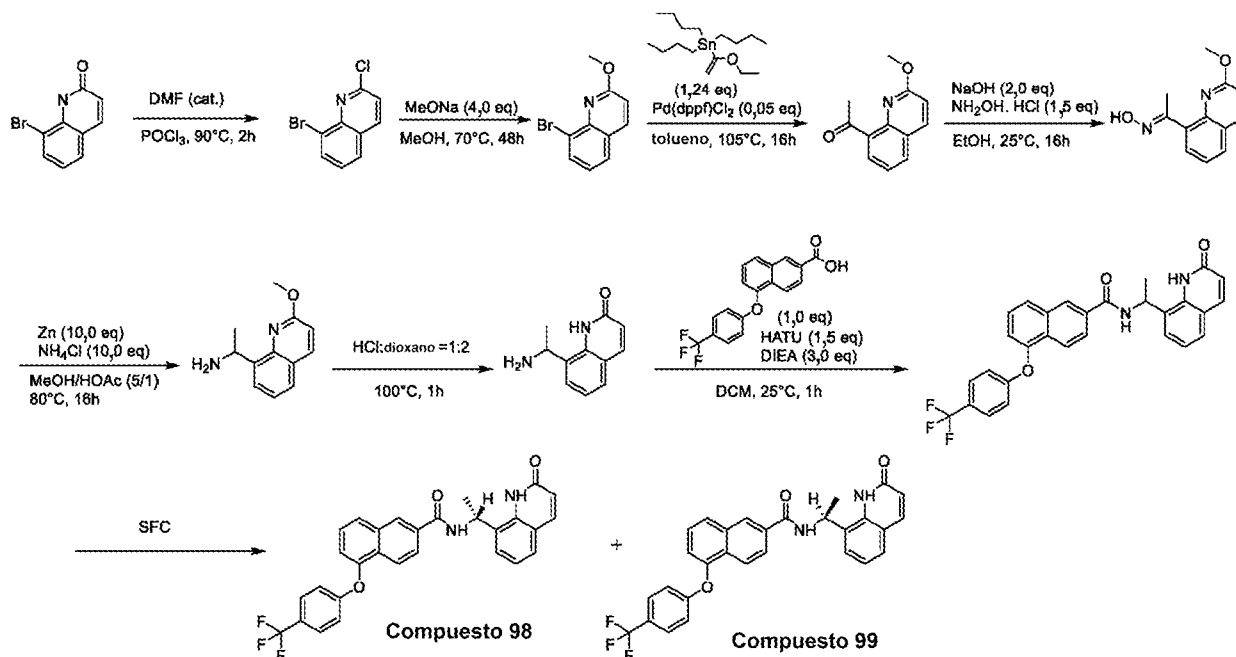
A una solución de 7-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1 ml) se le añadieron NaOH (17,0 mg, 0,42 mmol, 3 equiv.) y H₂O (2,00 g, 111,02 mmol, 2 ml, 782 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Se añadió agua helada (5 ml) y la mezcla se neutralizó a pH = 6-7 con HCl ac. (4 M). La fase acuosa se extrajo con EA (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se obtuvo el compuesto ácido 7-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzotiofeno-2-carboxílico (41,3 mg, en bruto).

(S)-N-(1-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzotiofeno-2-carboxamida

A una solución de ácido 7-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzotiofeno-2-carboxílico (40 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) y HATU (53,9 mg, 0,14 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió DIEA (61,1 mg, 0,47 mmol, 82,3 ul, 4 equiv.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h y a continuación se le añadió (1S)-1-(2-piridil)etanamina

(15,8 mg, 0,13 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (9,5 mg, 21,3 μ mol, 18,0 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,801 min, masa calc. para C₂₃H₁₇F₃N₂O₂S 442,45 m/z observada 443,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 8,53 (d a, J = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29-7,18 (m, 4H), 5,16 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 77: *N*-[(1*R*)-1-(2-oxo-1*H*-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (**Compuesto 98**) y *N*-[(1*S*)-1-(2-oxo-1*H*-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (**Compuesto 99**)



15 8-bromo-2-cloro-quinolina

Una solución de 8-bromoquinolin-2(1*H*)-ona (1,1 g, 4,91 mmol, 1 equiv.) en POCl₃ (4 ml) y DMF (0,1 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a 20 °C, se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 8-bromo-2-cloro-quinolina (1,05 g, 4,20 mmol, 85,6 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa.

8-bromo-2-metoxi-quinolina

A una solución de 8-bromo-2-cloro-quinolina (0,95 g, 3,92 mmol, 1 equiv.) en MeOH (15 ml) se le añadió CH₃ONa (846,6 mg, 15,67 mmol, 4 equiv.). La reacción se calentó a 70 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EA (30 ml) y se lavó con H₂O (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 8-bromo-2-metoxi-quinolina (1 g, 3,44 mmol, 87,9 % de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa.

30 1-(2-metoxi-8-quinolil)etanona

A una mezcla de 8-bromo-2-metoxi-quinolina (0,8 g, 3,36 mmol, 1 equiv.) y tributil(1-etoxivinil)estannano (1,51 g, 4,18 mmol, 1,4 ml, 1,24 equiv.) en tolueno (10 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (122,9 mg, 0,16 mmol, 0,05 equiv.) y se desgasificó. La reacción se calentó a 105 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió HCl ac. 2 N (10 ml) y la solución se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se extrajo con EA (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(2-metoxi-8-quinolil)etanona (0,6 g, 2,83 mmol, 84,3 % de rendimiento).

1-(2-metoxi-8-quinolil)etanona oxima

A una mezcla de NH₂OH.HCl (62,1 mg, 0,89 mmol, 1,5 equiv.) en EtOH (1 ml) se le añadió NaOH (47,7 mg, 1,19 mmol, 2 equiv.). La mezcla se filtró y el filtrado se añadió a una solución de 1-(2-metoxi-8-quinolil)etanona (120 mg, 0,59 mmol, 1 equiv.) en EtOH (2 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se filtró para dar 1-(2-

metoxi-8-quinolil)etanona oxima (50 mg, 0,22 mmol, 38,00 % de rendimiento). El filtrado se concentró para dar 1-(2-metoxi-8-quinolil)etanona oxima (60 mg, 0,19 mmol, 32,1 % de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa.

5 1-(2-metoxi-8-quinolil)etanamina

Una mezcla de 1-(2-metoxi-8-quinolil)etanona oxima (60 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.), Zn (125,1 mg, 1,91 mmol, 10 equiv.) y NH_4Cl (102,4 mg, 1,91 mmol, 10 equiv.) en MeOH (5 ml) y HOAc (1 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EA (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 10-11 con Na_2CO_3 sat., se filtró y se extrajo con EA (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 1-(2-metoxi-8-quinolil)etanamina (60 mg, 0,28 mmol, 74,3 % de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa.

15 8-(1-aminoetil)-1H-quinolin-2-ona

Una solución de 1-(2-metoxi-8-quinolil)etanamina (55 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en dioxano (1 ml) y HCl (0,5 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 8-(1-aminoetil)-1H-quinolin-2-ona (60 mg, 0,24 mmol, 81,2 % de rendimiento, HCl), que se usó directamente para la siguiente etapa.

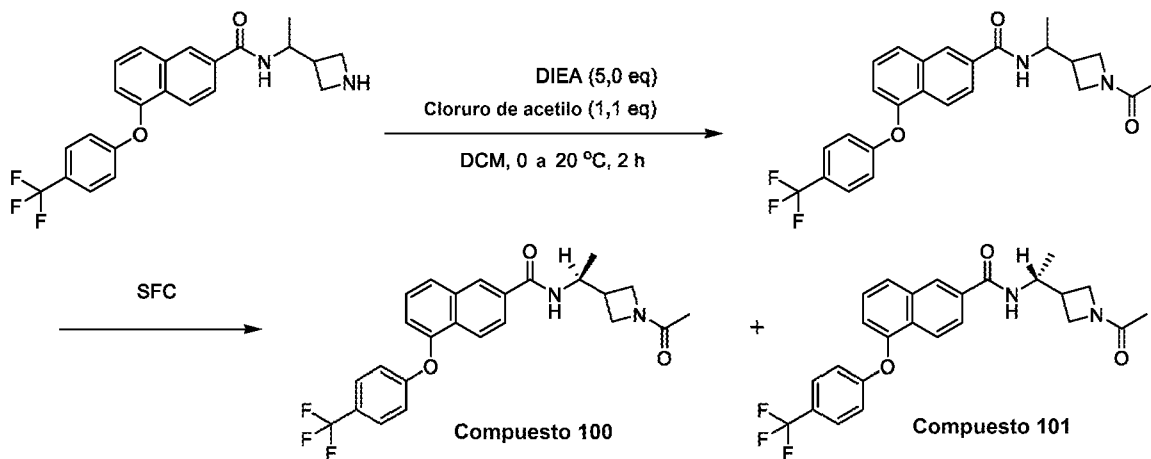
20 N-[1-(2-oxo-1H-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftoico (53,8 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.), HATU (92,4 mg, 0,24 mmol, 1,5 equiv.) y 8-(1-aminoetil)-1H-quinolin-2-ona (40 mg, 0,16 mmol, 1 equiv., HCl) en DCM (2 ml) se le añadió DIEA (62,8 mg, 0,48 mmol, 84 ul, 3 equiv.). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con H_2O (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar N-[1-(2-oxo-1H-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (30 mg, 59,7 umol, 36,8 % de rendimiento).

30 N-[(1R)-1-(2-oxo-1H-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 98) y N-[(1S)-1-(2-oxo-1H-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (Compuesto 99)

El compuesto racémico N-[1-(2-oxo-1H-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (30 mg, 59,7 umol, 1 equiv.) se separó por SFC quiral para dar el Compuesto 98 (14,3 mg, 28,0 umol, 46,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,970 min, masa calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, 502,15 m/z observada 503,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11,33 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 11,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,83-5,70 (m, 1H), 1,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H); y el Compuesto 99 LCMS (ESI): TR = 0,971 min, masa calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, 502,15 m/z observada 503,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11,33 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 11,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,83-5,70 (m, 1H), 1,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

45 Ejemplo 78: (S)-N-(1-(1-acetilazetidín-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 100) y (R)-N-(1-(1-acetilazetidín-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 101)



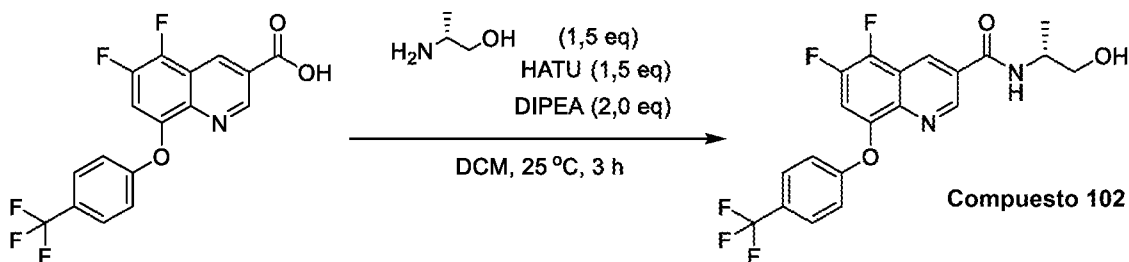
N-(1-(1-acetilazetidín-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[1-(azetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (150 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (233,8 mg, 1,81 mmol, 0,31 ml, 5 equiv.) en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (31,2 mg, 0,39 mmol, 28,4 ul, 1,1 equiv.) (en DCM (1 ml)) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El residuo se mezcló en H₂O (30 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto N-[1-(1-acetilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (96 mg, 0,20 mmol, 55,7 % de rendimiento).

(S)-N-(1-(1-acetilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 100) y (R)-N-(1-(1-acetilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 101)

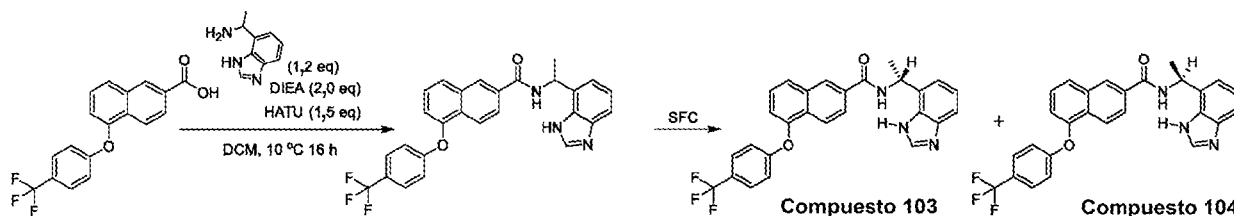
El compuesto racémico N-[1-(1-acetilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (95 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.) se separó adicionalmente por SFC para dar el Compuesto 100 (32,4 mg, 68,1 umol, 32,7 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,927 min, masa calc. para C₂₅H₂₃F₃N₂O₃ 456,46 m/z observada 479,1[M+Na]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,92-3,74 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H); y el Compuesto 101 (31,8 mg, 69,6 umol, 33,4 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,927 min, masa calc. para C₂₅H₂₃F₃N₂O₃ 456,46 m/z observada 479,1[M+Na]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,92-3,74 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 1,85 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 79: (R)-5,6-difluoro-N-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 102)



A una solución de ácido 5,6-difluoro-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxílico (25 mg, 67,7 umol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadieron HATU (38,6 mg, 0,1 mmol, 1,5 equiv.), (R)-2-aminopropan-1-ol (7,6 mg, 0,1 mmol, 8,0 ul, 1,5 equiv.) y DIPEA (17,5 mg, 0,13 mmol, 23,5 ul, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (3,8 mg, 8,9 umol, 13,2 % de rendimiento) LCMS (ESI): TR = 0,881 min, masa calc. para C₂₀H₁₅F₅N₂O₃ 426,10 m/z observada 427,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,21 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 7,3, 11,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,33-4,17 (m, 1H), 3,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,30-1,28 (m, 3H).

Ejemplo 80: (R)-N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 103) y (S)-N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 104)



N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

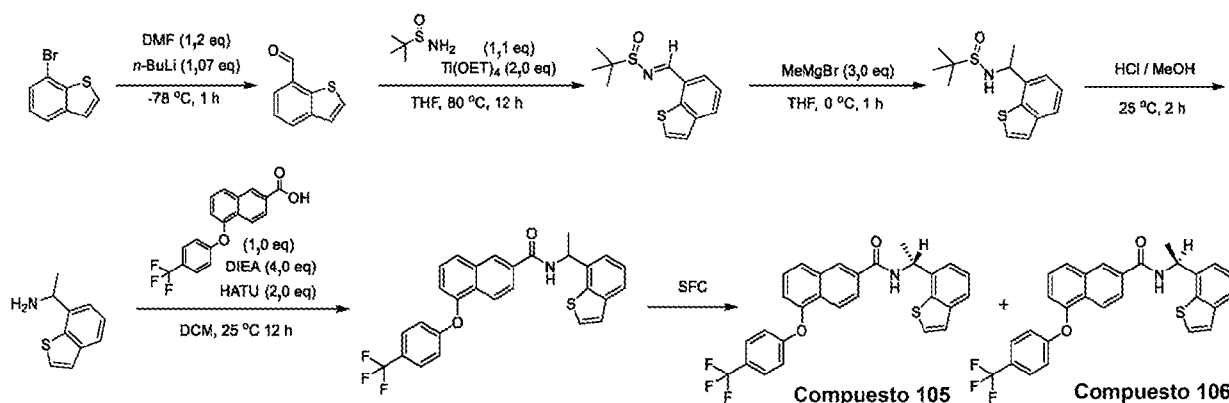
A una solución del compuesto ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (100,0 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), 1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etan-1-amina (58,2 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv.) y HATU (171,7 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió DIEA (77,8 mg, 0,60 mmol, 0,10 ml, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 10 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml). La mezcla se extrajo con EA (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-

7-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (30,0 mg, 63,1 μ mol, 20,9 % de rendimiento).

(R)-N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 103) y (S)-N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 104)

N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (30,0 mg, 63,1 μ mol, 1 equiv.) se purificó por SFC quiral para dar el Compuesto 103 (8,9 mg, 18,6 μ mol, 29,5 % de rendimiento) LCMS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{20}F_3N_3O_2$ 475,15, m/z observada 476,1 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s a, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 7,87 (d a, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,77 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,69-7,56 (m, 3H), 7,50 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,06 (d a, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,87 (s a, 1H), 1,85 (d a, $J = 6,3$ Hz, 3H); y el Compuesto 104 (4,9 mg, 10,4 μ mol, 16,5 % de rendimiento) LCMS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{20}F_3N_3O_2$ 475,15, m/z observada 476,1 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,32 (d a, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,70-8,55 (m, 2H), 8,05-7,97 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,53 (d a, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,74 (t a, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,62 (d a, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 81: (R)-N-(1-(benzo[b]tiofen-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 105) y (S)-N-(1-(benzo[b]tiofen-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 106)



benzotiofeno-7-carbaldehído

A una solución de 7-bromobenzo[b]tiofeno (500 mg, 2,35 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M, 1 ml, 1,07 equiv.) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min. A la mezcla se le añadió DMF (205,8 mg, 2,82 mmol, 0,22 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 40 min. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (10 ml). La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar benzotiofeno-7-carbaldehído (120 mg, 0,74 mmol, 31,5 % de rendimiento).

(E)-N-(benzo[b]tiofen-7-ilmetileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de benzotiofeno-7-carbaldehído (50 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (41,1 mg, 0,34 mmol, 1,1 equiv.) en THF (2 ml) se le añadió $Ti(OEt)_4$ (140,6 mg, 0,62 mmol, 0,13 ml, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Para completar aún más la reacción, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (E)-N-(benzo[b]tiofen-7-ilmetileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (50 mg, 0,19 mmol, 61,1 % de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 8,88 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

N-[1-(benzotiofen-7-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida

A una solución de (E)-N-(benzo[b]tiofen-7-ilmetileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (50 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se le añadió MeMgBr (3 M, 0,19 ml, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (5 ml) y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EA (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar N-[1-(benzotiofen-7-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (30 mg, 0,11 mmol, 56,6 % de rendimiento).

1-(benzotiofen-7-il)etanamina

A una solución de N-[1-(benzotiofen-7-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (30 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en MeOH

(2 ml) se le añadió HCl/MeOH (4 M, 1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar 1-(benzotiofen-7-il)etanamina (30 mg, en bruto, sal HCl). El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

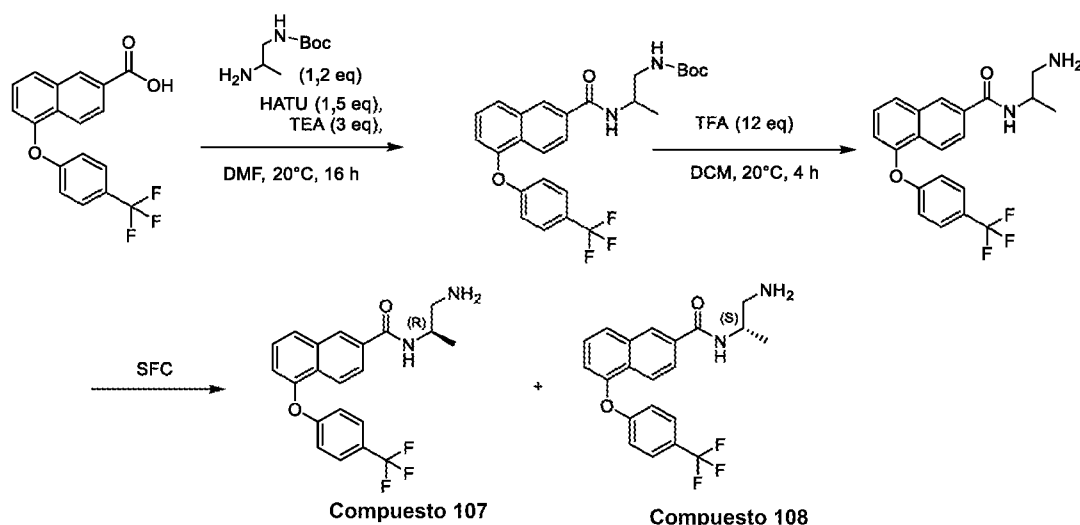
5 N-[1-(benzotiofen-7-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (45 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) y DIEA (70,0 mg, 0,54 mmol, 94,4 ul, 4 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió HATU (103,0 mg, 0,27 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h y a la mezcla se le añadió 1-(benzotiofen-7-il)etanamina (29,0 mg, 0,14 mmol, 1 equiv., HCl). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar N-[1-(benzotiofen-7-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (40 mg, 78,9 umol, 58,3 % de rendimiento).

15 (R)-N-(1-(benzo[b]tiofen-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 105) y (S)-N-(1-(benzo[b]tiofen-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 106)

N-[1-(benzotiofen-7-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (40 mg, 81,4 umol, 1 equiv.) se separó por SFC para dar el Compuesto 105 (17,6 mg, 35,5 umol, 43,7 % de rendimiento) LCMS (ESI): masa calc. para C₂₈H₂₀F₃NO₂S 491,12, m/z observada 492,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 8,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,31 (m, 5H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,55 (d a, J = 7,1 Hz, 1H), 5,61 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H); y el Compuesto 106 (16,2 mg, 32,9 umol, 40,5 % de rendimiento) LCMS (ESI): masa calc. para C₂₈H₂₀F₃NO₂S 491,12, m/z observada 492,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53-7,34 (m, 5H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,62 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 5,68 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,82 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 82: (R)-N-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 107) y (S)-N-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 108)



(2-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)propil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (100 mg, 0,3 mmol, 1 equiv.) y HATU (171,7 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (1 ml) a 20 °C se le añadieron (2-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (62,9 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv.) y TEA (91,4 mg, 0,9 mmol, 0,13 ml, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y a continuación se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (2-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)propil)carbamato de *tert*-butilo (130 mg, 0,27 mmol, 88,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,26 (d a, J = 5,9 Hz, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

N-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

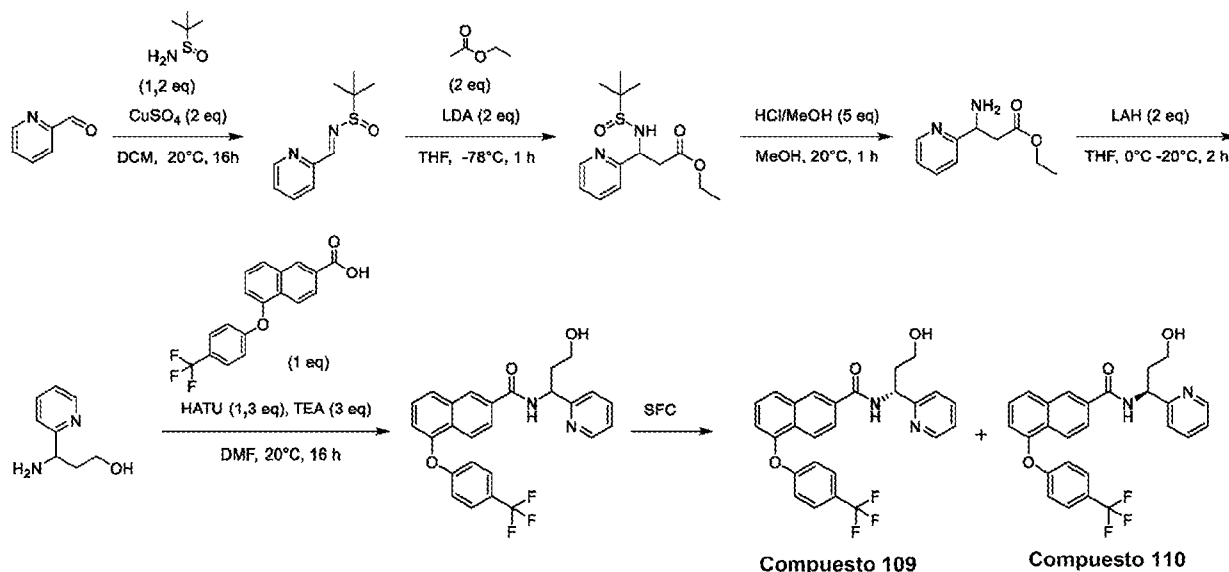
A una solución de (2-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)propil)carbamato de *tert*-butilo (130 mg, 0,27 mmol,

1 equiv.) en DCM (2 ml) a 20 °C se le añadió TFA (364,1 mg, 3,2 mmol, 0,24 ml, 12 equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (20 ml), Na₂CO₃ (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo para dar el compuesto *N*-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (100 mg, 0,24 umol, 91,9 % de rendimiento). LCMS (ESI): TR = 0,825 min, masa calc. para C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 388,14, m/z observada 389,0 [M+H]⁺.

(*R*)-*N*-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 107) y (*S*)-*N*-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 108)

N-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (100 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC. No se controló y se usó directamente para la siguiente etapa. El compuesto racémico se separó por SFC (columna: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 35 %-35 %, min) para dar el Compuesto 107 (10 mg, 25 umol, 9,90 % de rendimiento) y el Compuesto 108 (13,5 mg, 35 umol, 13,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto 107 LCMS (ESI): TR = 0,827 min, masa calc. para C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 388,14, m/z observada 389,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d a, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d a, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 3H), 4,33 (s a, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 1H), 1,25 (d a, *J* = 6,5 Hz, 2H). Compuesto 108 LCMS (ESI): TR = 0,833 min, masa calc. para C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 388,14, m/z observada 389,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d a, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (d a, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (s a, 1H), 2,94 (s a, 2H), 1,28 (d a, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 83: (*R*)-*N*-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 109) y (*S*)-*N*-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 110)



(*E*)-2-metil-7V-(piridin-2-ilmetileno)propano-2-sulfinamida

A una solución de picolinaldehído (3 g, 28,01 mmol, 1 equiv.) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (4,07 g, 33,61 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (56 ml) a 20 °C se le añadió CuSO₄ (8,94 g, 56,02 mmol, 8,60 ml, 2 equiv.). La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y a continuación se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*E*)-2-metil-*N*-(piridin-2-ilmetileno)propano-2-sulfinamida (4,32 g, 20,54 mmol, 73,3 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS (ESI): TR = 0,640 min, masa calc. para C₁₀H₁₄N₂OS 210,08, m/z observada 210,9 [M+H]⁺.

3-(1,1-dimetiletilsulfamido)-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo

A una solución de acetato de etilo (838,8 mg, 9,52 mmol, 0,93 ml, 2 equiv.) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota LDA (2 M, 4,76 ml, 2 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Y, a continuación, la solución de (*E*)-2-metil-*N*-(piridin-2-ilmetileno)propano-2-sulfinamida (1 g, 4,76 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) se añadió a la mezcla anterior a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y a continuación se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-20 %/éter de petróleo a 30 ml/min) para dar 3-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (1,2 g, 3,98 mmol, 83,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,708 min, masa calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 298,14, m/z observada 298,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo

A una solución de 3-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (250 mg, 0,84 mmol, 1 equiv.) en MeOH (2 ml) a 20 °C se le añadió HCl/MeOH (4 M, 1,05 ml, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (162 mg, 0,83 mmol, 99,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

3-amino-3-(piridin-2-il)propan-1-ol

A una solución de 3-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (162 mg, 0,83 mmol, 1 equiv.) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió LAH (63,3 mg, 1,67 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (0,06 ml) a 0 °C, a continuación NaOH 4 N (0,06 ml), a continuación agua (0,18 ml) y a continuación se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y a continuación se filtró para eliminar el precipitado. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-amino-3-(piridin-2-il)propan-1-ol (110 mg, 0,72 mmol, 86,7 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 4,47-4,19 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 1H), 2,91-2,68 (m, 1H), 2,15-1,83 (m, 2H).

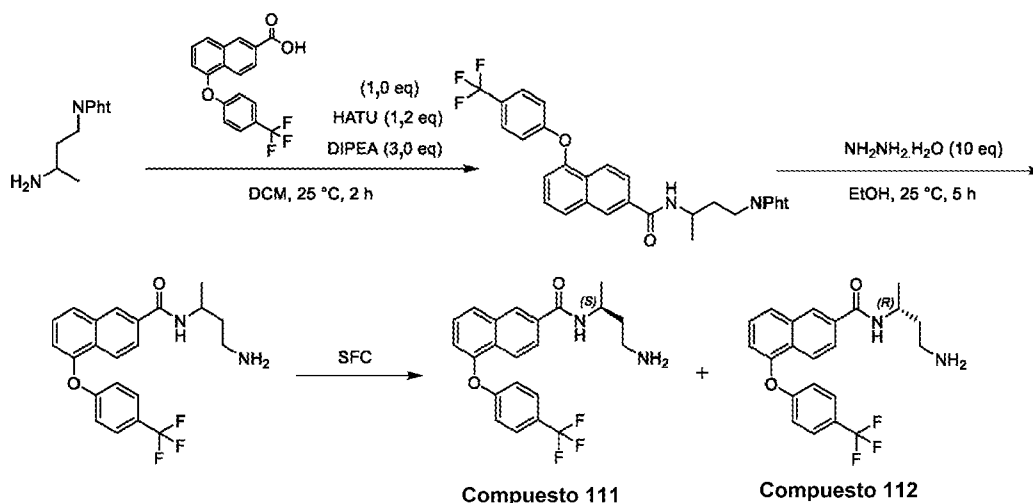
N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (120 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.), 3-amino-3-(piridin-2-il)propan-1-ol (109,9 mg, 0,72 mmol, 2 equiv.) en DMF (2 ml) a 20 °C se le añadieron HATU (178,5 mg, 0,47 mmol, 1,3 equiv.) y TEA (109,6 mg, 1,08 mmol, 0,15 ml, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μm ; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 30 %-60 %, 8,5 min) para dar N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (60 mg, 0,13 mmol, 35,3 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,843 min, masa calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 466,15, m/z observada 467,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 109) y (S)-N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 110)

La muestra N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (60 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: $[\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,1 % ETOH]; % de B: 45 %-45 %, min) para dar el Compuesto 109 (13,1 mg, 27,6 μmol , 21,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,848 min, masa calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 466,15, m/z observada 467,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,83 (dt, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 5,4, 7,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,42 (dd, J = 5,9, 8,3 Hz, 1H), 3,76-3,62 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 2H) y el Compuesto 110 (14,0 mg, 30,2 μmol , 23,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,857 min, masa calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 466,15, m/z observada 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,87 (dt, J = 1,7, 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,42 (dd, J = 6,1, 8,3 Hz, 1H), 3,77-3,64 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 2H).

Ejemplo 84: (S)-N-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 111) y (R)-N-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 112)



N-(4-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

- 5 A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), 2-(3-aminobutil)isoindolin-1,3-diona (76,6 mg, 0,30 mmol, 1 equiv., HCl) y DIPEA (116 mg, 0,90 mmol, 3 equiv.) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (137 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. El análisis por LC-MS mostró que el material de partida se había consumido completamente y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para proporcionar *N*-(4-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (150 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 1,025 min, masa calc. para C₃₀H₂₃F₃N₂O₄ 532,16 m/z, observada 533,1 [M+H]⁺.

N-(4-Aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

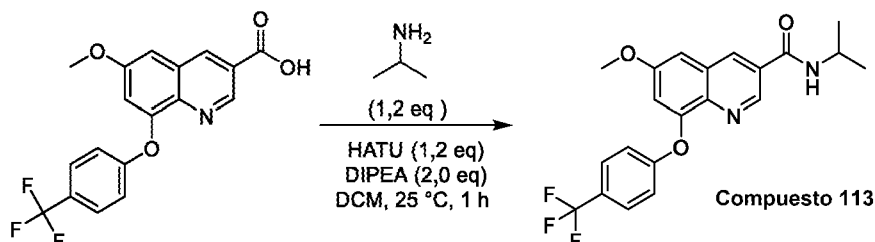
- 20 Se añadió NH₂NH₂.H₂O (143 mg, 2,44 mmol, 0,14 ml, 85 %, 10 equiv.) a una solución de *N*-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metil-propil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (130 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) en EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. El análisis por LC-MS mostró que el material de partida se había consumido completamente y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %) - ACN]; % de B: 20 %-50 %, 8,5 min) para dar *N*-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (85 mg, 78 % de rendimiento, HCl) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,837 min, masa calc. para C₂₂H₂₁F₃N₂O₂ 402,16 m/z, observada 403,1 [M+H]⁺.

(S)-*N*-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 111) y (R)-*N*-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 112)

- 35 *N*-(3-Amino-1-metil-propil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (85 mg, 0,19 mmol, 1 equiv., HCl) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [NH₃.H₂O al 0,1 % MeOH]; % de B: 25 %-25 %, min). Las fracciones puras se recogieron y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se suspendió de nuevo en agua (10 ml) y ACN (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se liofilizó a sequedad para eliminar completamente el residuo de disolvente. El compuesto 112 (32,08 mg, 79 umol, 41,1 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco y el Compuesto 111 (35 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [NH₃.H₂O al 0,1 % MeOH]; % de B: 25 %-25 %, min) y, a continuación, las fracciones puras se recogieron y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se suspendió de nuevo en agua (10 ml) y ACN (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se liofilizó a sequedad para eliminar completamente el residuo de disolvente para dar el Compuesto 111 (29,44 mg, 72 umol, 37,40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto 112 LCMS (ESI): TR = 0,847 min, masa calc. para C₂₂H₂₁F₃N₂O₂ 402,16 m/z, observada 403,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,63-8,51 (m, 2H), 8,03-7,91 (m, 3H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,64 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,25-4,09 (m, 1H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,81-1,61 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). Compuesto 111 LCMS (ESI): TR = 0,847 min, masa calc. para C₂₂H₂₁F₃N₂O₂ 402,16 m/z, observada 403,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59-8,48 (m, 2H), 8,03-7,90 (m, 3H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,25-4,13 (m, 1H), 2,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,20 (d, *J* =

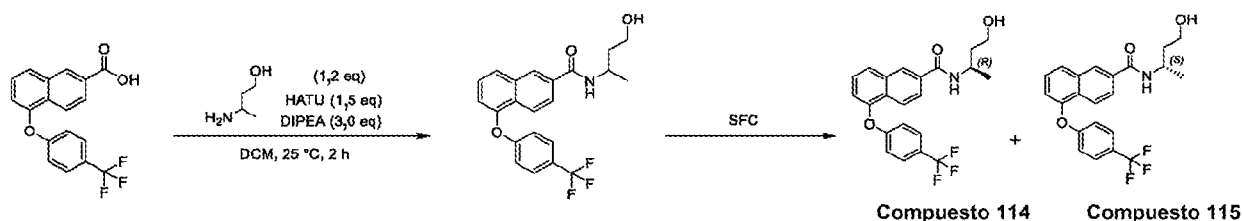
6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 85: N-Isopropil-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 113)



A una solución de ácido 6-metoxi-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (20 mg, 55 μ mol, 1 equiv.), propan-2-amina (3,9 mg, 66 μ mol, 5,68 μ l, 1,2 equiv.) y DIPEA (7,1 mg, 55 μ mol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (25,1 mg, 66 μ mol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró que el material de partida se había consumido completamente y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge BEH C18 100 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,04 % NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; % de B: 50 %-80 %, 7,8 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,911 min, masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 404,13 m/z, observada 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,08 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 4,37 (cd, J = 6,7, 13,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 86: (R)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 114) y (S)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 115)



N-(3-hidroxi-1-metil-propil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

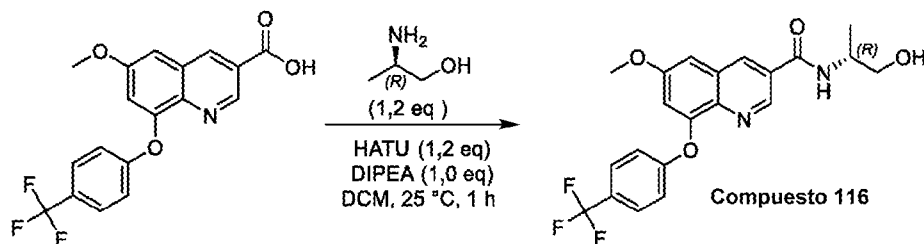
La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (90 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.), 3-aminobutan-1-ol (28,9 mg, 0,32 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (105 mg, 0,81 mmol, 0,14 ml, 3 equiv.) y HATU (154,4 mg, 0,40 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1). El compuesto N-(3-hidroxi-1-metil-propil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol, 91,5 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

(R)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 114) y (S)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 115)

El compuesto racémico N-(3-hidroxi-1-metil-propil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.) se separó por SFC (columna: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm x 30 mm, 5 μ m); fase móvil: [$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,1 % MEQH]; % de B: 30 %-30 %, min). El Compuesto 114 (14,6 mg, 35,5 μ mol, 15,9 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,927 min, masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ 403,39 m/z observada 404,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,19 (d, J = 6,63 Hz, 3 H) 1,61-1,80 (m, 2 H) 3,48 (c, J = 5,75 Hz, 2 H) 4,14-4,21 (m, 1 H) 4,47 (t, J = 5,07 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,63 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 7,38 Hz, 1 H) 7,62 (t, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 8,75 Hz, 2 H) 7,91-8,01 (m, 3 H) 8,42 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H). El Compuesto 115 (19,23 mg, 47,19 μ mol, 21,15 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,926 min, masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ 403,39 m/z observada 404,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,19 (d, J = 6,63 Hz, 3 H) 1,61-1,80 (m, 2 H) 3,41-3,52 (m, 2 H) 4,12-4,23 (m, 1 H) 4,47 (t, J = 5,13 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,63 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 7,50 Hz, 1 H) 7,62 (t, J = 7,94 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 8,63 Hz, 2 H) 7,91-8,01 (m, 3 H) 8,42 (d a, J = 8,13 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H).

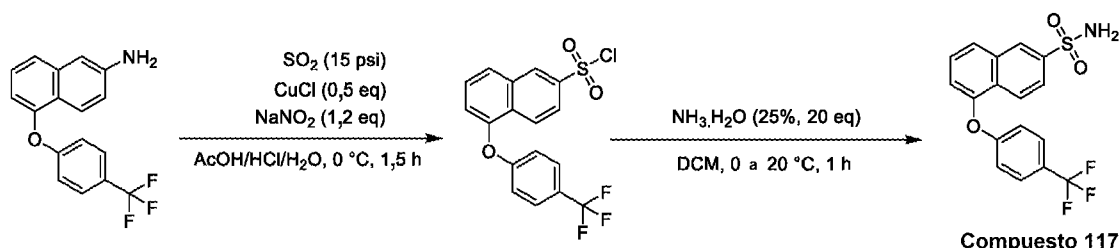
Ejemplo 87: (R)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida

(Compuesto 116)



- 5 A una solución de ácido 6-metoxi-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (20 mg, 55 μmol , 1 equiv.) y (2R)-2-aminopropan-1-ol (4,9 mg, 66 μmol , 1,2 equiv.) y DIPEA (7,1 mg, 55 μmol , 1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (25,1 mg, 66 μmol , 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró que el material de partida se había consumido completamente y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge BEH C18 100 x 25 mm x 5 μm ; fase móvil: [agua (clorhidrato de amoníaco al 0,05 %, v/v)-ACN]; % de B: 40 %-70 %, 9 min) para dar el compuesto del título (9,27 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,840 min, masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 420,13 m/z, observada 421,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (dd, $J = 3,5, 11,0$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 5,5, 11,0$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 88: 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftaleno-2-sulfonamida (Compuesto 117)



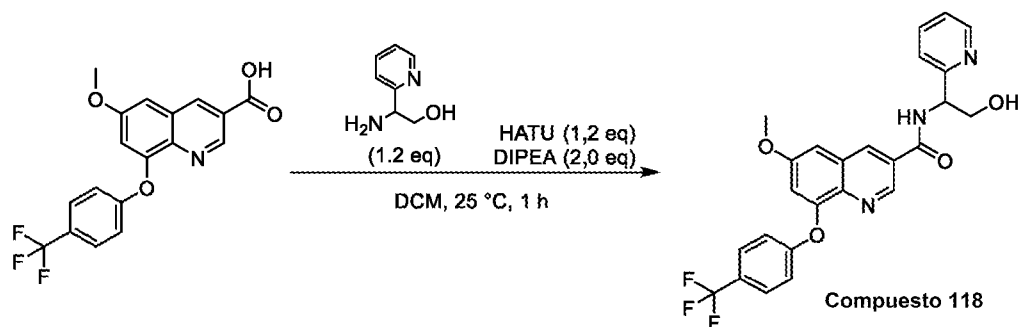
cloruro de 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-sulfonilo

- 25 A una solución del compuesto 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftalen-2-amina (100,0 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.) en HCl (0,5 ml) y AcOH (1 ml) se le añadió NaNO_2 (27,3 mg, 0,40 mmol, 1,2 equiv.) en H_2O (0,5 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se burbujó SO_2 (1,00 equiv.) en una solución a 0 °C durante 30 min. A continuación, a la mezcla se le añadió CuCl (16,3 mg, 0,16 mmol, 3,9 μl , 0,5 equiv.) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-10 %/éter de petróleo a 30 ml/min). El compuesto del título (60,0 mg, 0,16 mmol, 47,1 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,9, 9,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).

5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-sulfonamida

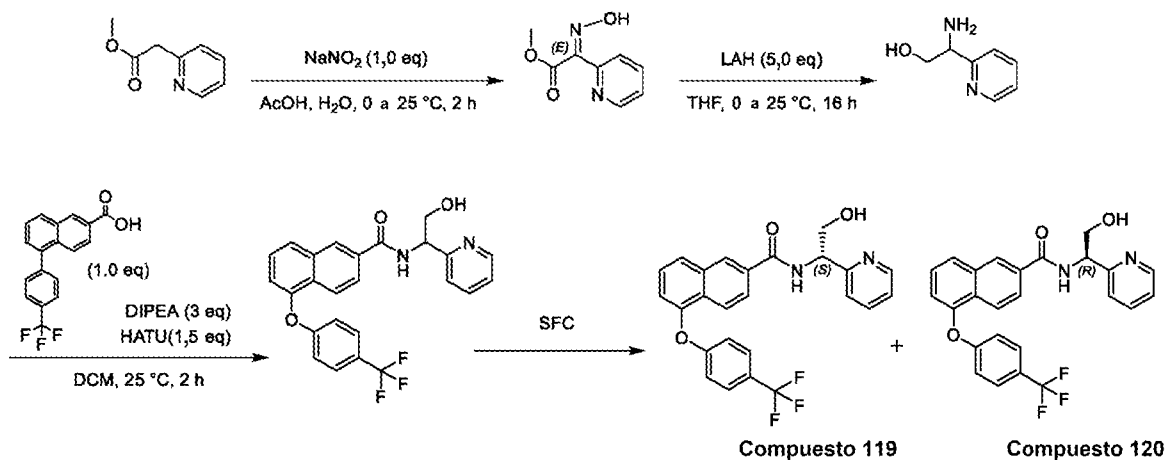
- 40 A una solución del compuesto cloruro de 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-sulfonilo (50,0 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (362,4 mg, 2,59 mmol, 0,4 ml, 20 equiv.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge C18 150 x 50 mm x 10 μm ; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; % de B: 54 %-84 %, 9,3 min). El compuesto del título (8,1 mg, 22 μmol , 17,1 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,878 min, masa calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ 367,05, m/z observada 366,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 1,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,91 (s, 2H).

Ejemplo 89: N-(2-Hidroxil-1-(piridin-2-il)etil)-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida (Compuesto 118)



A una solución de ácido 6-metoxi-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxílico (30 mg, 82,5 μ mol, 1 equiv.), 2-amino-2-(2-piridil)etanol (13,6 mg, 99,1 μ mol, 1,2 equiv.) y DIPEA (21,3 mg, 0,16 mmol, 2 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (37,6 mg, 99,1 μ mol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró que el material de partida se había consumido completamente y se detectó un pico con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge C18 150 x 50 mm x 10 μ m; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; % de B: 36 %-66 %, 11 min) para dar el compuesto del título (11,9 mg, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,826 min, masa calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 483,14 m/z, observada 484,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,14 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,47-5,37 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 3,9, 11,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 90: (S)-N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 119) y (R)-N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 120)



(2E)-2-hidroxiimino-2-(2-piridil)acetato de metilo

A una solución de 2-(2-piridil)acetato de metilo (1 g, 6,62 mmol, 0,89 ml, 1 equiv.) en AcOH (1,6 ml) a 0 °C con agitación, se le añadió en porciones una solución acuosa de NaNO_2 (456,4 mg, 6,62 mmol, 1 equiv.) en H_2O (1,40 g, 77,71 mmol, 1,4 ml, 11,75 equiv.). Después de que se completara la adición, la agitación continuó durante 1 h a 25 °C. Se añadió H_2O (3,00 g, 166,53 mmol, 3 ml, 25,17 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1). El compuesto (2E)-2-hidroxiimino-2-(2-piridil)acetato de metilo (670 mg, 3,61 mmol, 54,5 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

2-amino-2-(2-piridil)etanol

A una solución de (2E)-2-hidroxiimino-2-(2-piridil)acetato de metilo (200 mg, 1,11 mmol, 1 equiv.) en THF (6 ml) se le añadió LAH (210,6 mg, 5,55 mmol, 5 equiv.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El análisis por LC-MS mostró que se había detectado el compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (2 ml), NaOH (2 M, 2,5 ml). A continuación, la mezcla se concentró al vacío. Sin purificación. El compuesto 2-amino-2-(2-piridil)etanol (180 mg, en bruto) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa.

sin purificación adicional.

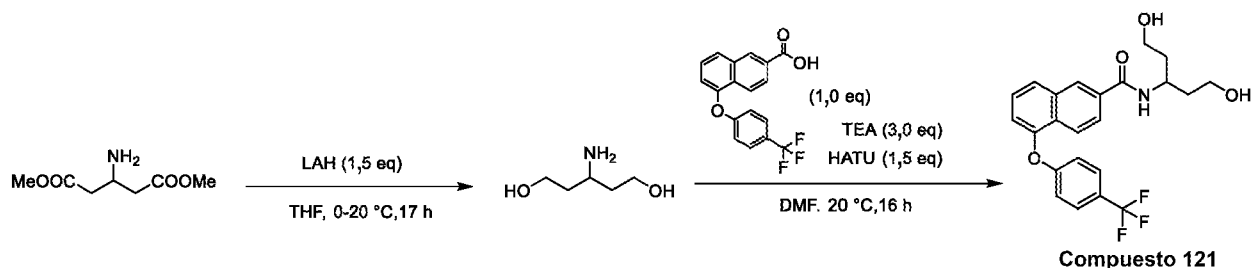
N-[2-hidroxi-1-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

5 La mezcla de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (150 mg, 0,45 mmol, 1 equiv.), 2-amino-2-(2-piridil)etanol (68,6 mg, 0,49 mmol, 1,1 equiv.), DIPEA (175,0 mg, 1,35 mmol, 0,23 ml, 3 equiv.) y HATU (257,4 mg, 0,67 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 28 %-58 %, 8,5 min). El compuesto N-[2-hidroxi-1-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (15 mg, 30,5 umol, 6,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

15 (S)-N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 119) y (R)-N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 120)

El compuesto racémico N-[2-hidroxi-1-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (20 mg, 44,2 umol, 1 equiv.) se purificó por SFC prep. (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 40 %-40 %, min). El Compuesto 119 (2,4 mg, 5,4 umol, 12,3 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,801 min, masa calc. para C₂₅H₁₉F₃N₂O₃ 452,43 m/z observada 453,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (dd a, J = 11,07, 3,56 Hz, 1 H) 4,20 (dd, J = 11,26, 4,13 Hz, 1 H) 4,36 (s a, 1 H) 5,39-5,45 (m, 1 H) 7,08 (d, J = 8,63 Hz, 2 H) 7,16 (d, J = 7,50 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J = 6,94, 5,44 Hz, 1 H) 7,48-7,56 (m, 2 H) 7,60 (d, J = 8,75 Hz, 2 H) 7,76 (td, J = 7,66, 1,69 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,76, 1,50 Hz, 1 H) 8,04 (d a, J = 7,13 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 8,75 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,58 (d a, J = 4,63 Hz, 1 H). El Compuesto 120 (2,5 mg, 5,6 umol, 12,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,794 min, masa calc. para C₂₅H₁₉F₃N₂O₃ 452,43 m/z observada 453,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (dd, J = 11,32, 3,69 Hz, 1 H) 4,20 (dd, J = 11,26, 4,25 Hz, 1 H) 4,36 (s a, 1 H) 5,39-5,43 (m, 1 H) 7,08 (d, J = 8,50 Hz, 2 H) 7,16 (d, J = 6,88 Hz, 1 H) 7,28-7,33 (m, 1 H) 7,49-7,56 (m, 2 H) 7,60 (d, J = 8,50 Hz, 2 H) 7,76 (td, J = 7,69, 1,75 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,82, 1,69 Hz, 1 H) 8,04 (d a, J = 6,75 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 8,75 Hz, 1 H) 8,45 (d, J = 1,38 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 4,25 Hz, 1 H).

Ejemplo 91: N-(1,5-dihidroxipentan-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 121)



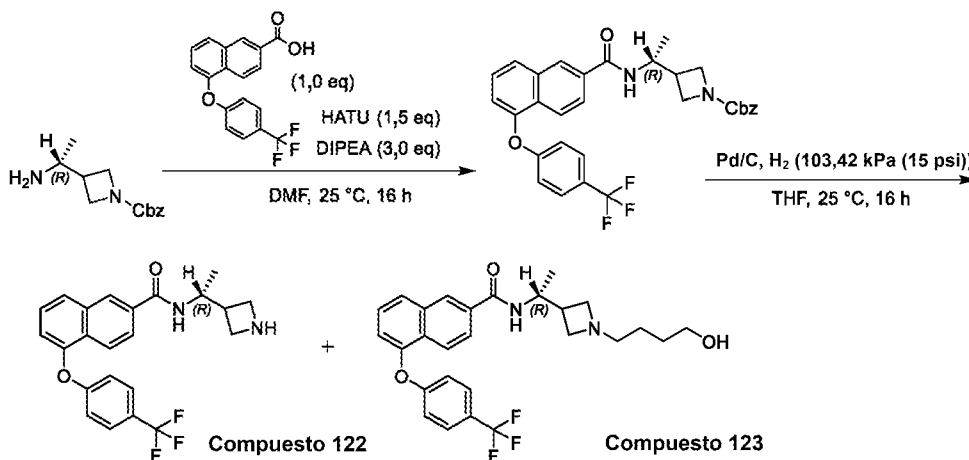
35 3-aminopentano-1,5-diol

A una solución de 3-aminopentano-1,5-diol (120,0 mg, 0,57 mmol, 1 equiv., HCl) en THF (1,5 ml) a 0 °C se le añadió en porciones LiAlH₄ (32,3 mg, 0,85 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 µl) a 0 °C, a continuación una solución de NaOH 2 M (50 µl) y a continuación se diluyó con agua (150 µl). A continuación, a la reacción se le añadió Na₂SO₄ y se agitó a 20 °C durante 0,5 h, y la reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 3-aminopentano-1,5-diol (20,0 mg, 0,17 mmol, 29,6 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,87-3,76 (m, 4H), 3,23-3,11 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H).

45 N-(1,5-dihidroxipentan-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (38,6 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) y HATU (66,3 mg, 0,17 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (1 ml) a 20 °C se le añadieron 3-aminopentano-1,5-diol (18,0 mg, 0,15 mmol, 1,3 equiv.) y TEA (35,3 mg, 0,35 mmol, 49 µl, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 35 %-65 %, 8,5 min) para dar el compuesto del título (3,2 mg, 7 umol, 6,2 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): TR = 0,891 min, masa calc. para C₂₃H₂₂F₃NO₄ 433,15, m/z observada 434,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,69 (t a, J = 6,4 Hz, 4H), 1,97-1,77 (m, 4H).

Ejemplo 92: (R)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 122) y (R)-N-(1-(1-(4-hidroxibutil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 123)



5

3-[(1R)-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidin-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (350 mg, 1,05 mmol, 1 equiv.), HATU (600,8 mg, 1,58 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (408,4 mg, 3,16 mmol, 0,55 ml, 3 equiv.) a 25 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h y a continuación se añadió (R)-3-(1-aminoetil)azetidin-1-carboxilato de bencilo (246,8 mg, 1,05 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15,5 h. El residuo se vertió en H₂O (30 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, EA/PE: 0-40 %) para dar 3-[(1R)-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidin-1-carboxilato de bencilo (465 mg, 0,80 mmol, 75,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

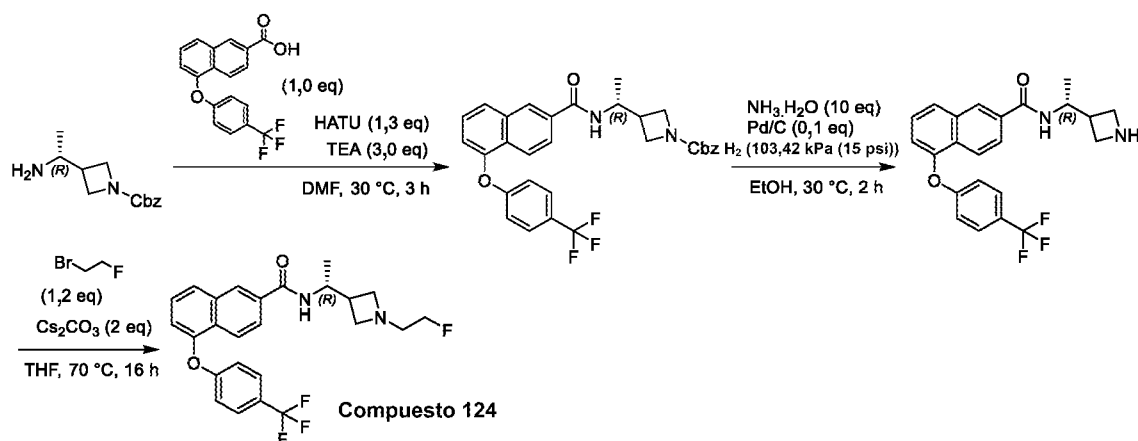
(R)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 122) y (R)-N-(1-(1-(4-hidroxibutil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 123)

20

A una solución de 3-[(1R)-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidin-1-carboxilato de bencilo (350 mg, 0,64 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml) se le añadió Pd/C (30 mg, 10 %) en una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con MeOH (10 ml x 2). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 25 %-55 %, 8,5 min) para dar 95 mg de los compuestos y a continuación los compuestos se purificaron por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [NH₄OH al 0,1 % ETOH]; % de B: 45 %-45 %, min) para proporcionar el Compuesto 122 (61,4 mg, 0,14 mmol, 22,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,782 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₂ 414,16, m/z observada 415,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55-8,49 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,91 (m, 3H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 4,34-4,12 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 1,12-1,03 (m, 3H). Compuesto 123 (7,4 mg, 13,4 µmol, 2,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,781 min, masa calc. para C₂₇H₂₉F₃N₂O₃ 486,21, m/z observada 487,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 4H), 3,08 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,50 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 93: (R)-N-(1-(1-(2-fluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 124)

40



3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (R)-bencilo

- 5 A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (500 mg, 1,50 mmol, 1 equiv.), 1 (387,8 mg, 1,66 mmol, 1,1 equiv.) y HATU (743,8 mg, 1,96 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (5 ml) a 30 °C se le añadió TEA (456,8 mg, 4,51 mmol, 0,63 ml, 3 equiv.), y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-50 %/éter de petróleo a 30 ml/min) para dar 3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (750 mg, 1,31 mmol, 87,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,988 min, masa calc. para C₃₁H₂₇F₃N₂O₄ 548,19, m/z observada 549,1 [M+H]⁺.

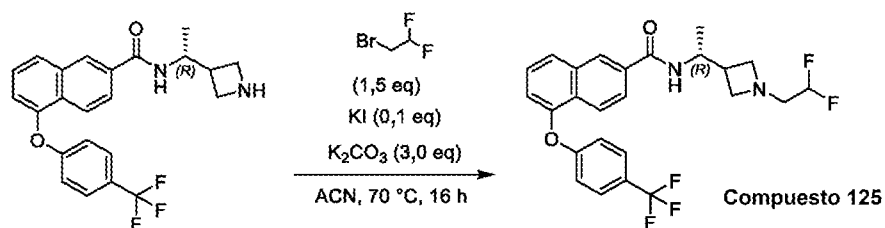
(R) N (1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

- A una solución de 3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (700 mg, 1,28 mmol, 1 equiv.) y NH₃.H₂O (1,79 g, 12,76 mmol, 1,97 ml, 25 %, 10 equiv.) en EtOH (5 ml) a 30 °C se le añadió Pd/C (135,8 mg, 0,13 mmol, 10 %, 0,1 equiv.), y la mezcla se purgó, se desgasificó 3 veces con H₂ y a continuación se agitó a 30 °C en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (R)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (500 mg, 1,18 mmol, 92,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS (ESI): TR = 0,776 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₂ 414,16, m/z observada 415,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,7, 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (dd a, J = 0,8, 7,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,50-4,38 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,61 (dd, J = 5,8, 7,9 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 5,7, 7,8 Hz, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

(R) N (1-(1-(2-fluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

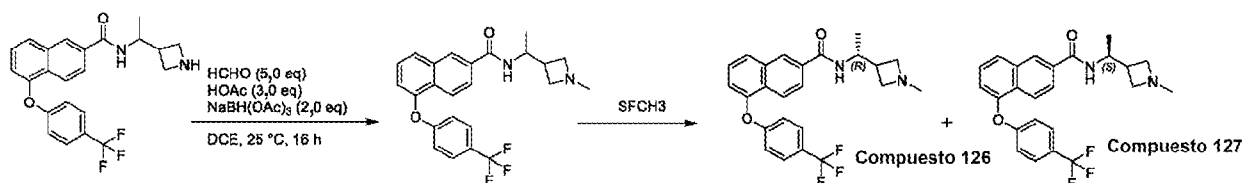
- A una solución de (R)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) y Cs₂CO₃ (157,2 mg, 0,48 mmol, 4 equiv.) en DMF (1 ml) a 30 °C se le añadió 1-bromo-2-fluoroetano (18,4 mg, 0,14 mmol, 1,2 equiv.), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 23 %-53 %, 11,5 min) para dar el compuesto del título (3,1 mg, 6,2 µmol, 5,2 % de rendimiento, HCl) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): TR = 0,789 min, masa calc. para C₂₅H₂₄F₄N₂O₂ 460,18, m/z observada 461,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05-7,91 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 0,8, 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,16 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 3,64-3,42 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 94: (R)-N-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 125)



A una solución de (R)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.), KI (2,0 mg, 12,1 umol, 0,1 equiv.) y K_2CO_3 (50,0 mg, 0,36 mmol, 3 equiv.) en ACN (2 ml) a 30 °C se le añadió 2-bromo-1,1-difluoroetano (26,2 mg, 0,18 mmol, 1,5 equiv.), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge C18 150 x 50 mm x 10 um; fase móvil: [agua (NH₃H₂O al 0,04 %)-ACN]; % de B: 52 %-82 %, 11 min) para dar el compuesto del título (19,9 mg, 41,2 umol, 34,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,801 min, masa calc. para $C_{25}H_{23}F_5N_2O_2$ 478,17, m/z observada 479,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,10-5,76 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,35 (d a, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,76 (dt, *J* = 4,2, 16,2 Hz, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 95: (R)-N-(1-(1-metilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 126) y (S)-N-(1-(1-metilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 127)



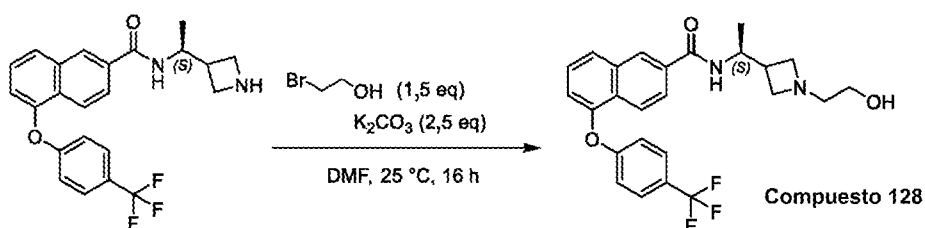
N-[1-(1-metilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

A una solución de N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (150 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.) y HCHO (146,9 mg, 1,81 mmol, 0,13 ml, 5 equiv.) en DCE (5 ml) se le añadió HOAc (65,2 mg, 1,09 mmol, 62,1 ul, 3 equiv.), se agitó a 25 °C durante 1 h y a continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (153,4 mg, 0,72 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. A continuación se añadió agua helada (30 ml) y la mezcla se neutralizó a pH = 9-10 con NaOH ac. (2 M). La fase acuosa se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 21 %-51 %, 8,5 min) para dar N-[1-(1-metilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (54,8 mg, 0,13 mmol, 35,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

(R)-N-(1-(1-metilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 126) y (S)-N-(1-(1-metilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 127)

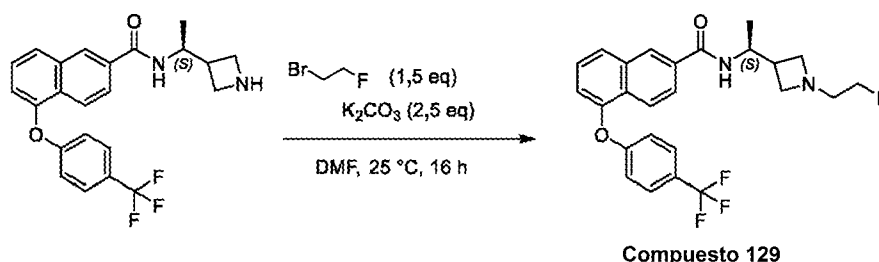
La N-[1-(1-metilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (45 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se separó adicionalmente por SFC (columna: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 35 %-35 %, min) para proporcionar el Compuesto 126 (7,6 mg, 17,74 umol, 16,89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,795 min, masa calc. para $C_{24}H_{23}F_3N_2O_2$ 428,17, m/z observada 429,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,56-4,43 (m, 1H), 4,30-4,12 (m, 3H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) y el Compuesto 127 (8,8 mg, 20,3 umol, 19,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,794 min, masa calc. para $C_{24}H_{23}F_3N_2O$ 412,18, m/z observada 413,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 4H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,57 (dd, *J* = 1,1, 7,0 Hz, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,25 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 96: (S)-N-(1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 128)



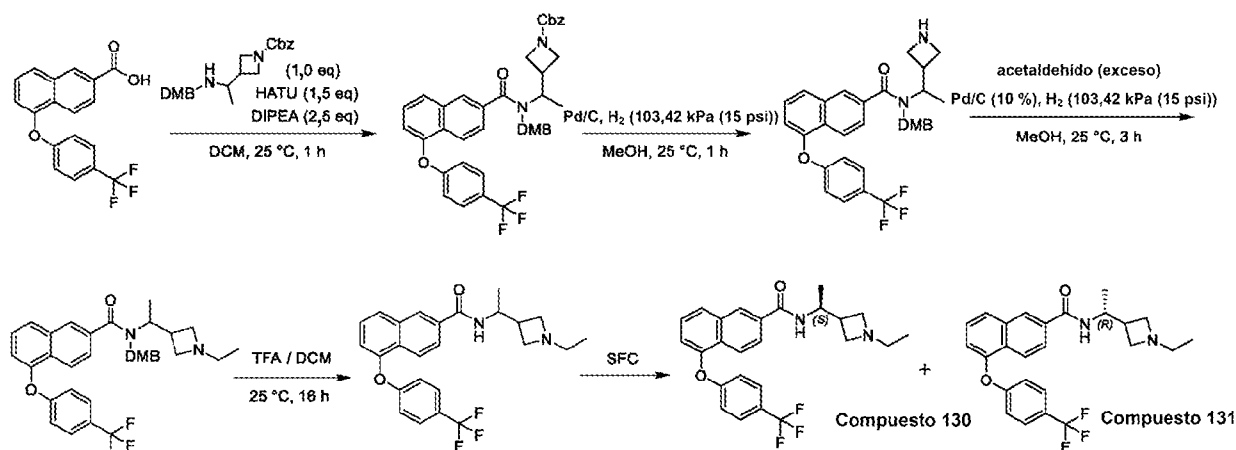
A una solución de (S)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron K_2CO_3 (41,7 mg, 0,30 mmol, 2,5 equiv.) y 2-bromoetanol (22,6 mg, 0,18 mmol, 12,8 ul, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 8,5 min) para proporcionar el compuesto del título (9,5 mg, 19,2 umol, 15,9 % de rendimiento, HCl) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,779 min, masa calc. para $C_{25}H_{25}F_3N_2O_3$ 458,18, m/z observada 459,3 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,04-7,91 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,22-3,90 (m, 4H), 3,64 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,11-3,03 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 97: (S)-N-(1-(1-(2-fluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 129)



A una solución de (S)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (60 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en MeCN (1 ml) se le añadieron K_2CO_3 (50,0 mg, 0,36 mmol, 2,5 equiv.) y 1-bromo-2-fluoro-etano (27,6 mg, 0,22 mmol, 2,6 ul, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 25 %-55 %, 8,5 min) para proporcionar el compuesto del título (13,2 mg, 26,6 umol, 18,4 % de rendimiento, HCl) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,801 min, masa calc. para $C_{25}H_{24}F_4N_2O_2$ 460,18, m/z observada 461,2 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,67-10,81 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,05-7,91 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,83-4,62 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,30-3,85 (m, 4H), 3,63-3,42 (m, 2H), 3,10 (m, J = 7,5 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H).

Ejemplo 98: (S)-N-(1-(1-etilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 130) y (R)-N-(1-(1-etilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 131)



3-[1-[(2,4-Dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil] amino] etil] azetidin-1-carboxilato de bencilo

- 5 A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (1 g, 3,0 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (6 ml) se le añadieron HATU (1,72 g, 4,51 mmol, 1,5 equiv.), DIPEA (972,3 mg, 7,52 mmol, 1,31 ml, 2,5 equiv.) y 3-(1-[(2,4-dimetoxibencil)amino]etil)azetidin-1-carboxilato de bencilo (1,16 g, 3,01 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1/1) para dar 3-[1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidin-1-carboxilato de bencilo (1,3 g, 1,62 mmol, 53,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): TR = 1,133 min, masa calc. para C₄₀H₃₇F₃N₂O₆ 698,26 m/z observada 699,1 [M+H]⁺.

N-[1-(Azetidin-3-il)etil]-*N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

- 15 A una solución de 3-[1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidin-1-carboxilato de bencilo (0,6 g, 0,85 mmol, 1 equiv.) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd/C (0,25 g, 10 %) en una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo *N*-[1-(azetidin-3-il)etil]-*N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (400 mg, 0,70 mmol, 82,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,933 min, masa calc. para C₃₂H₃₁F₃N₂O₄ 564,22 m/z observada 565,1 [M+H]⁺.

- 25 *N*-[(2,4-Dimetoxifenil)metil]-*N*-[1-(1-etilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

- A una solución de *N*-[1-(azetidin-3-il)etil]-*N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (200 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) se le añadieron acetaldehído (194,7 mg, 4,42 mmol, 0,24 ml, 12,48 equiv.) y Pd/C (50 mg, 10 %). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 1 hora. El análisis por LC-MS mostró que 3 se había consumido completamente y se detectó el 91 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo *N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-*N*-[1-(1-etilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (150 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,958 min, masa calc. para C₃₄H₃₅F₃N₂O₄ 592,25 m/z observada 593,1 [M+H]⁺.

N-[1-(1-Etilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

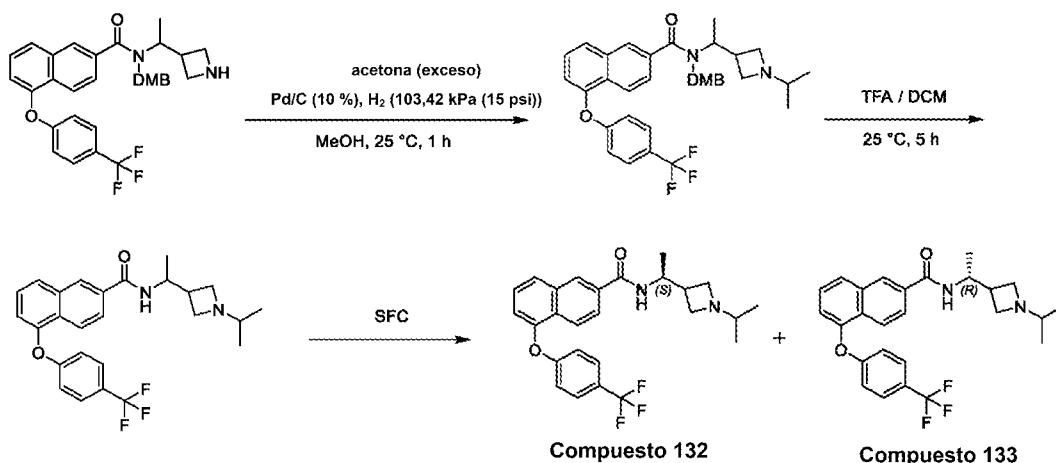
- 40 A una solución de *N*-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-*N*-[1-(1-etilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (200 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (5,99 g, 52,5 mmol, 3,89 ml, 155,7 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 22 %-52 %, 9,5 min) para dar *N*-[1-(1-etilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (90 mg, 0,20 mol, 60,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,863 min, masa calc. para C₂₅H₂₅F₃N₂O₂ 442,19 m/z observada 433,1 [M+H]⁺.

(S)-*N*-(1-(1-etilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 130) y (R)-*N*-(1-(1-etilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 131)

- 50 *N*-[1-(1-Etilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (90 mg) se purificó por SFC prep. (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 20 %-20 %, min) para dar el Compuesto 130 (9,6 mg, 21,5 µmol, 10,5 % de rendimiento) y el Compuesto 131 (13,6 mg, 30,5 µmol, 15,0 % de rendimiento) en forma de dos sólidos de color blanco. Compuesto 130 LCMS (ESI): TR = 0,875 min, masa calc. para C₂₅H₂₅F₃N₂O₂ 442,19 m/z observada 433,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,32-3,90 (m, 4H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,25 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,11 (sxt, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Compuesto 131 LCMS (ESI): TR = 0,863 min, masa calc. para C₂₅H₂₅F₃N₂O₂ 442,19 m/z observada 433,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,38 (dd, *J* = 6,8, 9,3 Hz, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,71 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 99: (S)-*N*-(1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 132) y (R)-*N*-(1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 133)

65



N-[(2,4-Dimetoxifenil)metil]-*N*-[1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

- 5 A una solución de *N*-(1-(azetidin-3-il)etil)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (200 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) se le añadieron acetona (256,7 mg, 4,42 mmol, 0,32 ml, 12,48 equiv.) y Pd/C (100 mg, 10 %). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo:metanol = 100/1 a 10/1) para dar *N*-[(2,4-Dimetoxifenil)metil]-*N*-[1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (150 mg, 0,24 mmol, 69,80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,965 min, masa calc. para C₃₅H₃₇F₃N₂O₄ 606,27 m/z observada 607,1 [M+H]⁺.

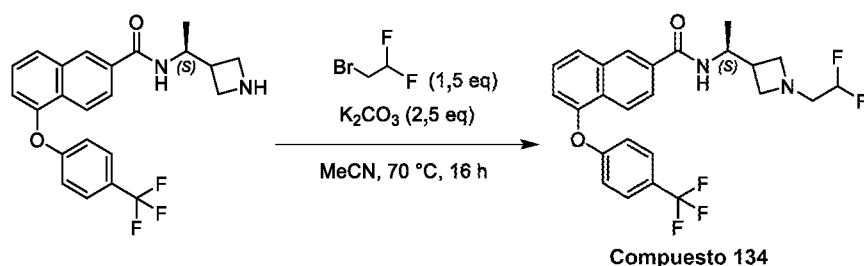
N-[1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida

- 15 A una solución de *N*-[(2,4-Dimetoxifenil)metil]-*N*-[1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (100 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2,93 g, 25,6 mmol, 1,90 ml, 155,7 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 25 %-55 %, 8,5 min) para dar *N*-[1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol, 66,45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,885 min, masa calc. para C₂₆H₂₇F₃N₂O₂ 456,20 m/z observada 457,0 [M+H]⁺.

(*S*)-*N*-[1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftamida (Compuesto 132) y (*R*)-*N*-[1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftamida (Compuesto 133)

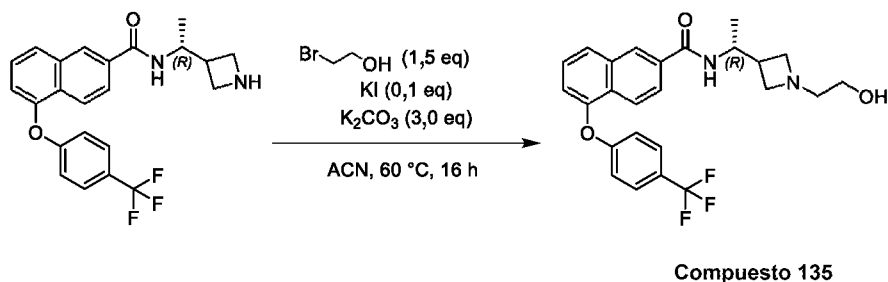
- 25 *N*-[1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (60 mg) se purificó por SFC prep. (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 35 %-35 %, min) para dar el Compuesto 132 (5,4 mg, 11,8 µmol, 9,0 % de rendimiento) y el Compuesto 133 (4,4 mg, 9,6 µmol, 7,3 % de rendimiento) en forma de dos sólidos de color blanco. Compuesto 132 LCMS (ESI): TR = 0,907 min, masa calc. para C₂₆H₂₇F₃N₂O₂ 456,20 m/z observada 457,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,39 (spt, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,94 (dd, *J* = 4,1, 6,1 Hz, 6H). Compuesto 133 LCMS (ESI): TR = 0,903 min, masa calc. para C₂₆H₂₇F₃N₂O₂ 456,20 m/z observada 457,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,42-4,20 (m, 1H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (dd, *J* = 4,1, 6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 100: (*S*)-*N*-[1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftamida (Compuesto 134)



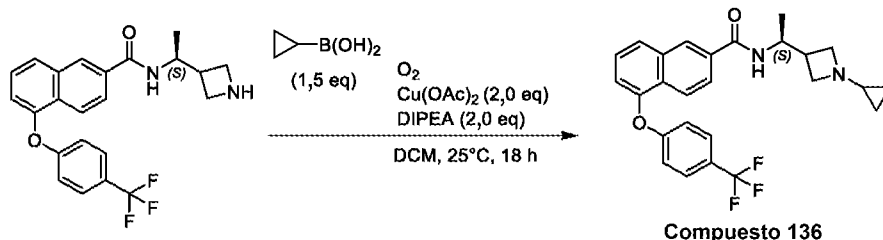
A una solución de (S)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (75 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) en MeCN (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (62,5 mg, 0,45 mmol, 2,5 equiv.) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (39,4 mg, 0,27 mmol, 2,6 ul, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EA (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge C18 150 x 50 mm x 10 μm ; fase móvil: [agua (NH_3H_2O al 0,04 %)-ACN]; % de B: 51 %-81 %, 11 min) para proporcionar el compuesto del título (26,8 mg, 54,9 μmol , 30,33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,796 min, masa calc. para $C_{25}H_{23}F_5N_2O_2$ 478,17, m/z observada 479,3 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02-7,90 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,09-5,75 (m, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63-2,52 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 101: (R)-N-(1-(1-(2-hidroxi)etil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 135)



A una solución de (R)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (20,0 mg, 48 μmol , 1 equiv.) en ACN (0,5 ml) se le añadieron KI (0,8 mg, 4,8 μmol , 0,1 equiv.), K_2CO_3 (20,0 mg, 0,14 mmol, 3 equiv.) y 2-bromoetan-1-ol (9,1 mg, 72 μmol , 5 ul, 1,5 equiv.) a 30 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep.: (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μm ; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 24 %-54 %, 8,5 min) para dar el compuesto del título (2,0 mg, 4,1 μmol , 8,5 % de rendimiento, HCl) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,861 min, masa calc. para $C_{25}H_{25}F_3N_2O_3$ 458,18, m/z observada 459,3 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,74 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,39 (d a, J = 6,5 Hz, 1H), 4,19-4,02 (m, 3H), 3,95 (s a, 1H), 3,65 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,22 (s a, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

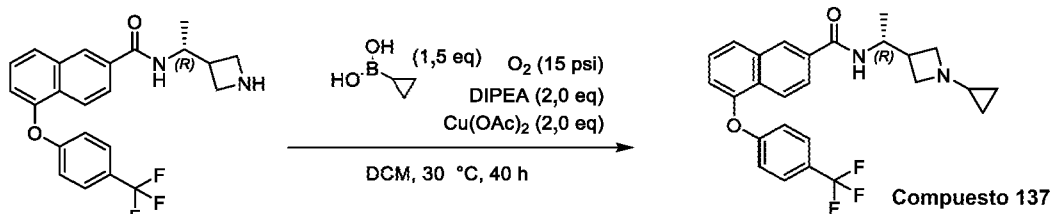
Ejemplo 102: (S)-N-(1-(1-ciclopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 136)



A una mezcla de (S)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (60 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) y ácido ciclopropilborónico (18,7 mg, 0,22 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (3 ml) se le añadieron en una porción $Cu(OAc)_2$ (52,6 mg, 0,29 mmol, 2 equiv.) y DIPEA (37,4 mg, 0,29 mmol, 50,4 ul, 2 equiv.) a 25 °C. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con O_2 . La mezcla se agitó en una atmósfera de O_2 (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con EA (10 ml x 2). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge C18 150 x 50 mm

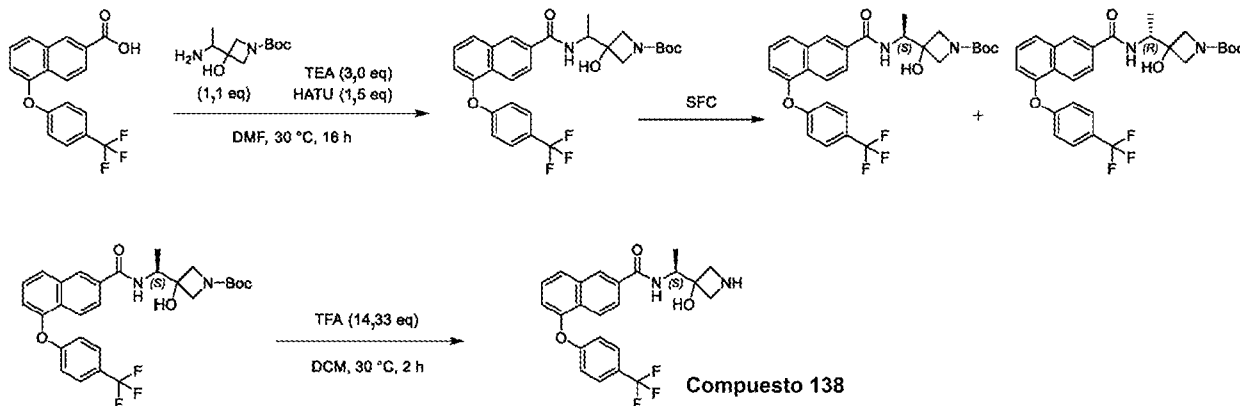
x 10 μm ; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,04 %)-ACN]; % de B: 55 %-85 %, 11 min) para proporcionar el compuesto del título (12,6 mg, 26,9 μmol , 18,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,799 min, masa calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 454,19, m/z observada 455,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,02 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,93 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,28 (m, 2H), 0,17 (m, 2H).

Ejemplo 103: (R)-N-(1-(1-ciclopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 137)



A una mezcla de (R)-N-(1-(azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (100,0 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) y ácido ciclopropilborónico (31,1 mg, 0,36 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (6 ml) se le añadieron en una porción $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (87,7 mg, 0,48 mmol, 2,0 equiv.) y DIPEA (62,4 mg, 0,48 mmol, 84 μl , 2,0 equiv.) a 30 °C. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con O_2 . La mezcla se agitó en una atmósfera de O_2 (103,42 kPa (15 psi)) a 30 °C durante 40 horas. La reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep.: (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μm ; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; % de B: 65 %-95 %, 7,8 min) para dar el compuesto del título (9,73 mg, 21 μmol , 8,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,890 min, masa calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 454,19, m/z observada 455,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,01-7,90 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,29-4,14 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,11-2,90 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,35-0,24 (m, 2H), 0,19 (s, 2H).

Ejemplo 104: (S)-N-(1-(3-hidroxiacetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 138)



3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (150,0 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.) y HATU (257,5 mg, 0,68 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (2 ml) a 30 °C se le añadieron 3-(1-aminoetil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (107,4 mg, 0,50 mmol, 1,1 equiv.) y TEA (137,0 mg, 1,35 mmol, 0,2 ml, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. La reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-75 %/éter de petróleo a 20 ml/min) para dar 3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (175,0 mg, 0,32 mmol, 70,0 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): TR = 1,012 min, masa calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 530,20, m/z observada 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Compuesto 3: 3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo
Compuesto 4: 3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

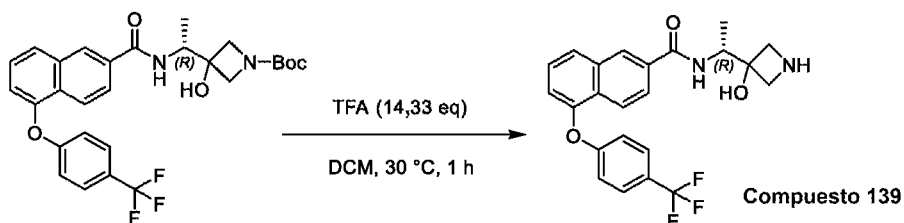
3-Hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se purificó por SFC

(columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 μ m); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % IPA]; % de B: 25 %-25 %, min) para dar 3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (50,0 mg, 90 μ mol, 48,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 1,014 min, masa calc. para C₂₈H₂₉F₃N₂O₅ 530,20, m/z observada 531,4 [M+H]⁺ y 3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (43 mg, 79 μ mol, 42,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 1,016 min, masa calc. para C₂₈H₂₉F₃N₂O₅ 530,20, m/z observada 531,4 [M+H]⁺.

(S)-N-(1-(3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

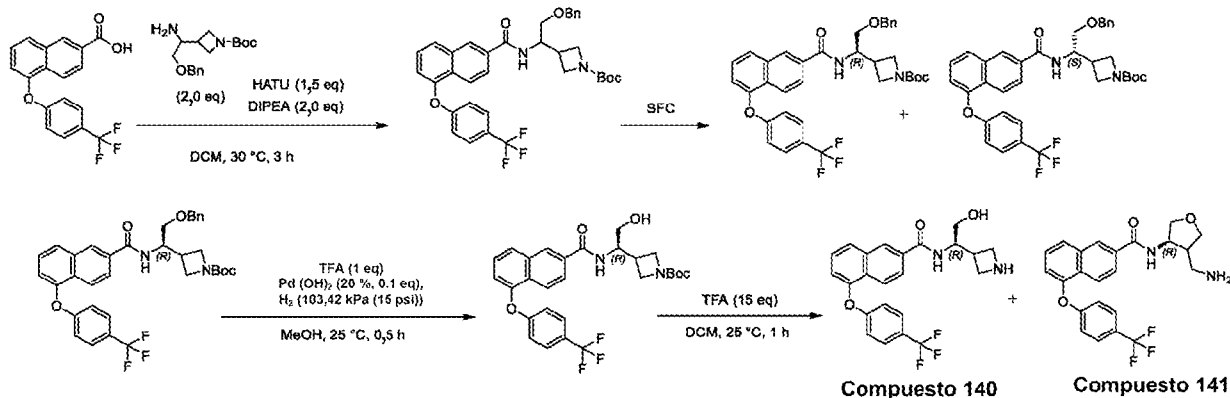
A una solución de 3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (50,0 mg, 94,0 μ mol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) a 30 °C se le añadió TFA (154,0 mg, 1,35 mmol, 0,1 ml, 14,33 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep.: (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; % de B: 16 %-46 %, 8,5 min) para dar el compuesto del título (2,06 mg, 4 μ mol, 4,5 % de rendimiento, FA) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,856 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₃ 430,15, m/z observada 431,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,58 (d a, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,02-7,96 (m, 3H), 7,74 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d a, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,07 (d a, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,91 (d a, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,68-3,68 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 1,15 (d a, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 105: (R)-N-(1-(3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



A una solución de (R)-3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (43,0 mg, 81 μ mol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) a 30 °C se le añadió TFA (132,4 mg, 1,16 mmol, 86 μ l, 14,33 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep.: (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; % de B: 16 %-46 %, 8,5 min) para dar el compuesto del título (2,7 mg, 6 μ mol, 7,2 % de rendimiento, FA) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,859 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₃ 430,15, m/z observada 431,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66-8,57 (m, 2H), 8,39 (s a, 1H), 8,01-7,96 (m, 3H), 7,74 (d a, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (t a, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d a, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,41 (s a, 1H), 4,05 (d a, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,89 (d a, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,64 (s a, 1H), 1,15 (d a, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 106: (R)-N-(1-(azetidin-3-il)-2-hidroxietil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 140) y N-((3R)-4-(aminometil)tetrahidrofurano-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 141)



3-[2-benciloxi-1-[[5-(4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil] azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución del compuesto ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (250 mg, 0,75 mmol, 1 equiv.) y HATU (429,1 mg, 1,13 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (4 ml) se le añadieron el compuesto 3-(1-amino-2-(benciloxi)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (461,0 mg, 1,50 mmol, 2 equiv.) y DIEA (194,4 mg, 1,50 mmol, 0,26 ml, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A continuación, el residuo se diluyó con EA

(15 ml x 3), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 60 %-90 %, 8,5 min). Se obtuvo 3-[2-benciloxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (115 mg, 0,18 mmol, 24,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 1,055 min, masa calc. para C₃₅H₃₅F₃N₂O₅, 620,25 m/z observada 621,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 5H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 3H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,11-2,89 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

3-[(1R)-2-benciloxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y 3-[(1S)-2-benciloxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

El método separado de 3-[2-benciloxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil] amino]etil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (115 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) se desarrolló por SFC. El racemato se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 30 %-30 %, min). Se obtuvo 3-[(1R)-2-benciloxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (52 mg, 82,9 µmol, 44,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): TR = 1,048 min, masa calc. para C₃₅H₃₅F₃N₂O₅, 620,25 m/z observada 621,2 [M+H]⁺. Se obtuvo 3-[(1S)-2-benciloxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 78,9 µmol, 42,6 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): TR = 1,050 min, masa calc. para C₃₅H₃₅F₃N₂O₅, 620,25 m/z observada 621,1 [M+H]⁺.

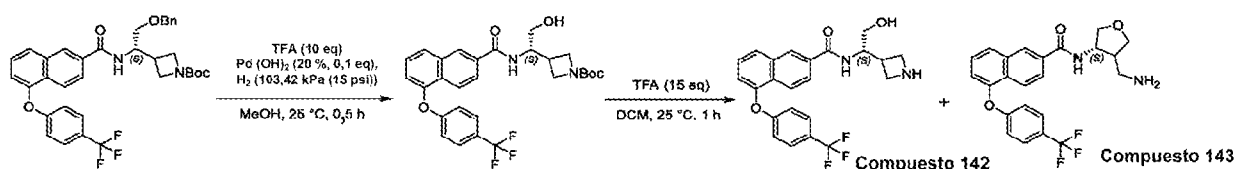
3-[(1R)-2-hidroxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil] amino]etil] azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-[(1R)-2-benciloxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (52 mg, 83,7 µmol, 1 equiv.) en MeOH (2 ml) se le añadieron Pd(OH)₂ (5,8 mg, 8,3 µmol, 20 %, 0,1 equiv.) y TFA (9,5 mg, 83,7 µmol, 6 ul, 1 equiv.). La mezcla se desgasificó, se purgó 3 veces con H₂ y se agitó a 25 °C durante 0,5 h en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa. 3-[(1R)-2-Hidroxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil] amino]etil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (37 mg, 62,7 µmol, 74,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,912 min, masa calc. para C₂₈H₂₉F₃N₂O₅, 530,20 m/z observada 531,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,16 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,73 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,58-4,44 (m, 1H), 4,07 (td, J = 8,7; 11,8 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 5,8, 8,8 Hz, 1H), 3,88-3,76 (m, 3H), 3,03-2,93 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

(R)-N-(1-(azetidín-3-il)-2-hidroxietil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 140) y N-((3R)-4-(aminometil)tetrahidrofurano-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 141)

A una solución de 3-[(1R)-2-hidroxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil] amino]etil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (35 mg, 65,9 µmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (112,8 mg, 0,98 mmol, 73 ul, 15 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se ajustó pH = 8 con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con EA (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 15 %-45 %, 8,5 min). El Compuesto 141 (7,5 mg, 16,0 µmol, 24,3 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,733 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₃, 430,15 m/z observada 431,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, 1H). El Compuesto 140 (3,8 mg, 8,1 µmol, 12,3 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,751 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₃, 430,15 m/z observada 431,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,50 (td, J = 5,5; 8,9 Hz, 1H), 4,21-4,08 (m, 4H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H).

Ejemplo 107: (S)-N-(1-(azetidín-3-il)-2-hidroxietil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 142) y N-((3S)-4-(aminometil)tetrahidrofurano-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 143)



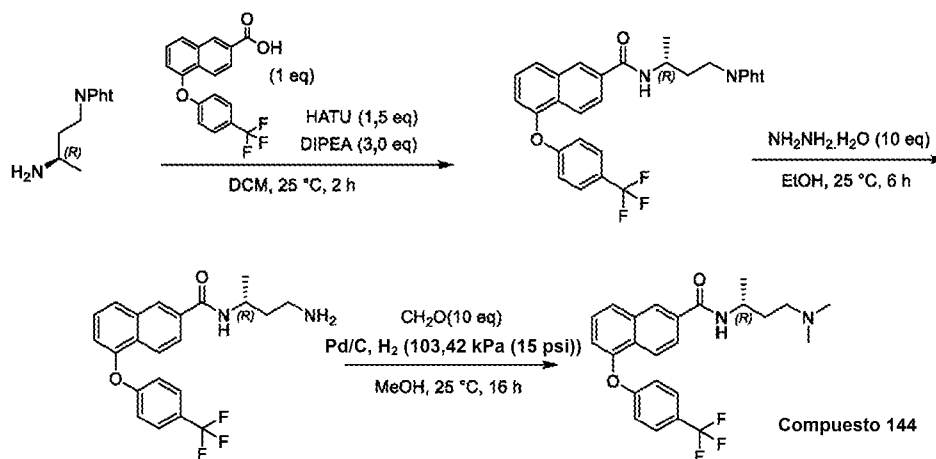
3-[(1S)-2-hidroxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil] amino]etil] azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución del compuesto 3-[(1S)-2-benciloxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil]amino]etil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 80,5 μ mol, 1 equiv.) en MeOH (2 ml) se le añadieron Pd(OH)₂ (5,6 mg, 8,0 μ mol, 20 %, 0,1 equiv.) y TFA (91,8 mg, 0,80 mmol, 59 μ l, 10 equiv.). La mezcla se desgasificó, se purgó 3 veces con H₂ y se agitó a 25 °C durante 0,5 h en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa. Se obtuvo 3-[(1S)-2-hidroxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil] amino]etil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 65,9 μ mol, 81,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,915 min, masa calc. para C₂₈H₂₉F₃N₂O₅, 530,20 m/z observada 531,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,73 (d a, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,57-4,44 (m, 1H), 4,07 (td, *J* = 8,6; 11,9 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 5,6, 8,9 Hz, 1H), 3,88-3,76 (m, 3H), 3,05-2,92 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

(S)-N-(1-(azetidin-3-il)-2-hidroxietil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 142) y N-((3S)-4-(aminometil)tetrahydrofurano-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 143)

A una solución de 3-[(1S)-2-hidroxi-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carbonil] amino]etil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (35 mg, 65,9 μ mol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (112,8 mg, 0,98 mmol, 73 μ l, 15 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se ajustó pH = 9 con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con EA (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 15 %-45 %, 8,5 min). El Compuesto 143 (9,1 mg, 19,5 μ mol, 29,6 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,735 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₃, 430,15 m/z observada 431,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,31 (dd, *J* = 0,8, 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,73-3,60 (m, 2H), 2,58-2,44 (m, 1H). El Compuesto 142 (2,4 mg, 5,1 μ mol, 7,7 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,753 min, masa calc. para C₂₃H₂₁F₃N₂O₃, 430,15 m/z observada 431,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,50 (td, *J* = 5,5; 8,8 Hz, 1H), 4,20-4,07 (m, 4H), 3,78-3,62 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H).

Ejemplo 108: (R)-N-(4-(dimetilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 144)



(R)-N-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (500 mg, 1,50 mmol, 1 equiv.) y HATU (855,5 mg, 2,25 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (581,5 mg, 4,50 mmol, 0,78 ml, 3 equiv.). Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura (25 °C) durante 0,5 h y a continuación se añadió 2-[(3R)-3-aminobutil]isoindolin-1,3-diona (327,3 mg, 1,50 mmol, 1 equiv., HCl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-30 %/éter de petróleo a 30 ml/min).

El compuesto N-[(1R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (620 mg, 1,09 mmol, 72,9 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

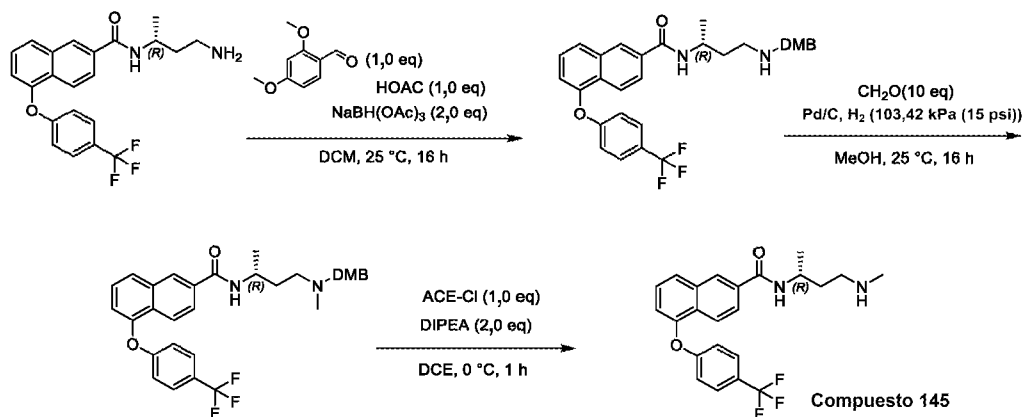
(R)-N-(4-(aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[(1R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (620 mg, 1,16 mmol, 1 equiv.) en EtOH (8 ml) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (685,7 mg, 11,64 mmol, 0,66 ml, 85 %, 10 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró. La torta se lavó con EtOH (10 ml) y las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Al residuo se le añadió H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto N-[(1R)-3-amino-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (489 mg, 1,08 mmol, 92,8 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo.

(R)-N-(4-(dimetilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[(1R)-3-amino-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) y formaldehído (100,8 mg, 1,24 mmol, 92,5 ul, 10 equiv.) en MeOH (1 ml) se le añadió Pd/C (30 mg, 0,12 mmol, 10 %, 1,00 equiv.) en una atmósfera de H_2 . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H_2 . La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: 3 Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 6,5 min). El compuesto del título (22,9 mg, 49,0 umol, 39,4 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,867 min, masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 430,46 m/z observada 431,3[M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12,08 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,17-8,03 (m, 2H), 7,88 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,32 (s a, 1H), 3,29-3,05 (m, 2H), 2,81 (d a, J = 18,1 Hz, 6H), 2,53-2,08 (m, 2H), 1,44 (d a, J = 5,3 Hz, 3H).

Ejemplo 109: (R)-N-(4-(metilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 145)



(R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[(1R)-3-amino-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (41,2 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se le añadieron AcOH (14,9 mg, 0,24 mmol, 14 ul, 1 equiv.) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (105,3 mg, 0,49 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y se neutralizó a pH = 7-8 con NaOH 2 M. A continuación, se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto N-[(1R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (122 mg, 0,16 mmol, 67,5 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo.

(R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)(metil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

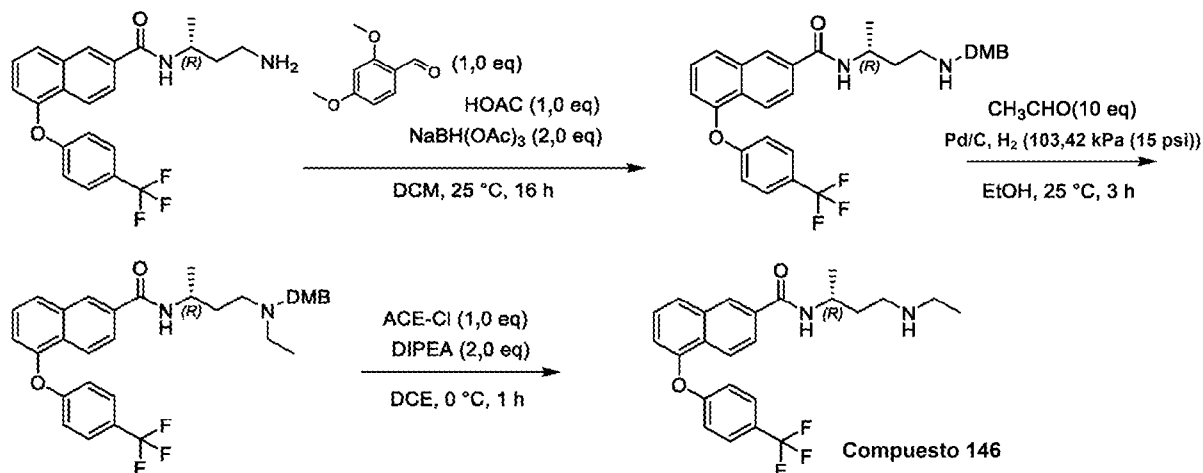
A una solución de N-[(1R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (122 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) y formaldehído (136,1 mg, 1,68 mmol, 0,12 ml, 10 equiv.) en MeOH (3 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, 0,16 mmol, 16 ul, 10 %, 1 equiv.) en una atmósfera de H_2 . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H_2 . La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se

purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®, columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de DCM al 0-10 %/MeOH a 20 ml/min). El compuesto N-[(1R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-metil-amino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (41 mg, 58,6 umol, 34,9 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

(R)-N-(4-(metilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[(1R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-metil-amino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (41 mg, 72,3 umol, 1 equiv.) en DCE (1 ml) se le añadieron DIPEA (18,7 mg, 0,14 mmol, 25 ul, 2 equiv.) y cloroformiato de 1-cloroetilo (ACE-Cl) (10,3 mg, 72,3 umol, 1 equiv.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DCE para dar un residuo. El residuo se inactivó con MeOH (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 25 %-55 %, 6,5 min). El compuesto del título (6,9 mg, 14,9 umol, 20,6 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,873 min, masa calc. para $C_{23}H_{23}F_3N_2O_2$ 416,44 m/z observada 417,3[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,95-7,64 (m, 2H), 7,50 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (s a, 1H), 7,05 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 4,25 (s a, 1H), 3,28-2,78 (m, 2H), 2,61 (s a, 3H), 2,44-1,83 (m, 2H), 1,33 (s a, 3H).

Ejemplo 110: (R)-N-(4-(etilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 146)



(R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[(1R)-3-amino-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (41,2 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se le añadieron AcOH (14,9 mg, 0,24 mmol, 14 ul, 1 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (105,3 mg, 0,49 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml) y se neutralizó a pH = 7~8 con NaOH 2 M. A continuación, se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®, columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0~20 %/éter de petróleo a 25 ml/min). El compuesto (R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (112 mg, 0,16 mmol, 66,8 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

(R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)(etil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

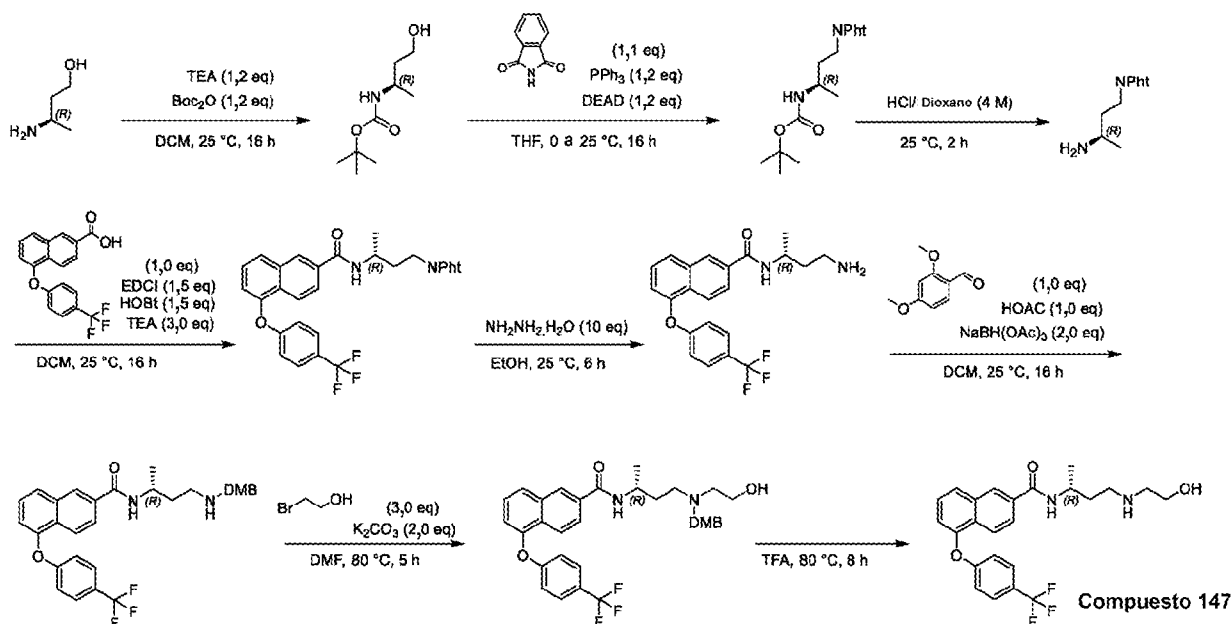
A una solución de N-[(1R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-amino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (112 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) y acetaldehído (73,2 mg, 1,66 mmol, 93 ul, 10 equiv.) en EtOH (3 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, 0,16 mmol, 10 %, 1,0 equiv.) en una atmósfera de H₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto (R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)(etil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (102 mg, 0,14 mmol, 84,5 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo.

(R)-N-(4-(etilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[(1R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-etil-amino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-

carboxamida (102 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) en DCE (2 ml) se le añadieron DIPEA (45,4 mg, 0,35 mmol, 61 μ l, 2 equiv.) y cloroformato de 1-cloroetilo (ACE-Cl) (25,1 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DCE para dar un residuo. El residuo se inactivó con MeOH (10 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 μ m; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 25 %-55 %, 6,5 min). A continuación, el residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (NH₃H₂O al 0,05 % + NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; % de B: 53 %-83 %, 7,8 min). El compuesto del título (11,9 mg, 27,7 μ mol, 15,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,896 min, masa calc. para C₂₄H₂₅F₃N₂O₂ 430,46 m/z observada 431,4[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 2,3; 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,40-4,13 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 4H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 111: (R)-N-(4-((2-hidroxietil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 147)



(4-hidroxibutan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo

A una solución de (3R)-3-aminobutan-1-ol (5 g, 56,09 mmol, 1 equiv.) en DCM (50 ml) se le añadieron TEA (6,81 g, 67,31 mmol, 9,37 ml, 1,2 equiv.) y *tert*-butil carbonato de *tert*-butoxicarbonilo (14,69 g, 67,31 mmol, 15,46 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-30 %/éter de petróleo a 60 ml/min). El compuesto N-[(1R)-3-hidroxi-1-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo (19,4 g, 102,51 mmol, 91,3 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo

A una solución de N-[(1R)-3-hidroxi-1-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo (5 g, 26,42 mmol, 1 equiv.) en THF (15 ml) se le añadieron PPh₃ (8,32 g, 31,70 mmol, 1,2 equiv.) e isoindolin-1,3-diona (4,28 g, 29,06 mmol, 1,1 equiv.). A continuación, a la mezcla se le añadió DEAD (5,52 g, 31,70 mmol, 5,76 ml, 1,2 equiv.) a 0 °C en una atmósfera inerte de N₂. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (20 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-30 %/éter de petróleo a 40 ml/min). El compuesto (4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo (11,7 g, 27,56 mmol, 86,9 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

(R)-2-(3-aminobutil)isoindolin-1,3-diona

A una solución de N-[(1R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metil-propil]carbamato de *tert*-butilo (8,3 g, 26,07 mmol, 1 equiv.) en HCl/dioxano (4 M, 95,59 ml, 14,67 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción

se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto 2-[(3R)-3-aminobutil]isoindolin-1,3-diona (6,6 g, 25,91 mmol, 99,3 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

5 (R)-N-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxílico (900 mg, 2,71 mmol, 1 equiv.), EDCI (778,8 mg, 4,06 mmol, 1,5 equiv.), HOBT (548,9 mg, 4,06 mmol, 1,5 equiv.) y TEA (822,2 mg, 8,13 mmol, 1,13 ml, 3 equiv.) en DCM (3 ml) a 25 °C se le añadió. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A continuación, se añadió 2-[(3R)-3-aminobutil]isoindolin-1,3-diona (827,9 mg, 3,25 mmol, 1,2 equiv., HCl). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-30 %/éter de petróleo a 30 ml/min). El compuesto (R)-N-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (1,3 g, 2,37 mmol, 87,4 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

(R)-N-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

20 A una solución de N-[(1R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (1,3 g, 2,44 mmol, 1 equiv.) en EtOH (15 ml) se le añadió NH₂NH₂·H₂O (1,44 g, 24,41 mmol, 1,40 ml, 85 %, 10 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró. La torta se lavó con EtOH (10 ml) y las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Al residuo se le añadió H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto (R)-N-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (905 mg, 2,19 mmol, 89,5 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo.

(R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

30 A una solución de N-[(1R)-3-amino-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (855 mg, 2,12 mmol, 1 equiv.) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (353,0 mg, 2,12 mmol, 1 equiv.) en DCM (15 ml) se le añadieron AcOH (127,5 mg, 2,12 mmol, 0,12 ml, 1 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (900,6 mg, 4,25 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de DCM al 0~15 %/MeOH a 35 ml/min). El compuesto (R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (1,16 g, 1,91 mmol, 89,8 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo.

(R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)(2-hidroxietil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

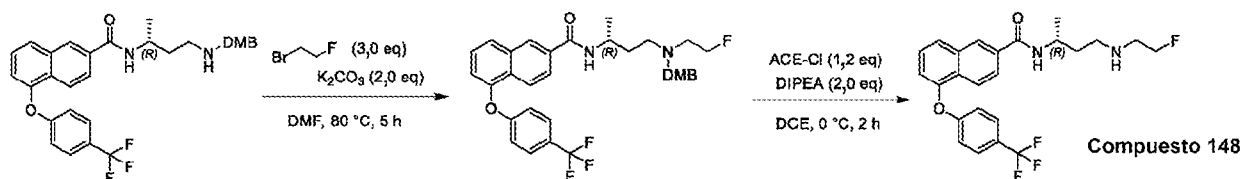
45 A una solución de N-[(1R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (100 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron K₂CO₃ (50,0 mg, 0,36 mmol, 2 equiv.) y 2-bromoetanol (67,8 mg, 0,54 mmol, 38,5 ul, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto (R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)(2-hidroxietil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (142 mg, 0,20 mmol, 76,8 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo.

(R)-N-(4-((2-hidroxietil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

55 A una solución de (R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)(2-hidroxietil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (70 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en TFA (1,08 g, 9,45 mmol, 0,70 ml, 80,5 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 6,5 min). El compuesto del título (4,2 mg, 8,4 umol, 7,2 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,861 min, masa calc. para C₂₄H₂₅F₃N₂O₃ 446,46 m/z observada 447,3[M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 1,87-2,17 (m, 2 H) 3,04-3,25 (m, 4 H) 3,83 (t, J = 5,14 Hz, 2 H) 4,23-4,36 (m, 1 H) 7,13 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,24 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 7,60 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,88-7,96 (m, 2 H) 8,11 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H).

Ejemplo 112: (R)-N-(4-((2-fluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 148)

65



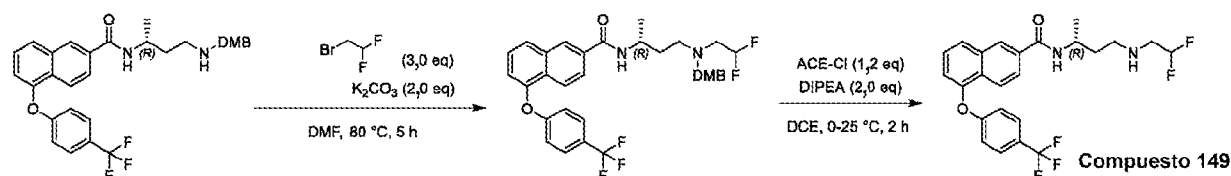
(R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)(2-fluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

- 5 A una solución de (R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (150 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron K_2CO_3 (75,0 mg, 0,54 mmol, 2 equiv.) y 1-bromo-2-fluoroetano (103,3 mg, 0,81 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-60 %/éter de petróleo a 20 ml/min). El compuesto (R)-N-(4-((2,4-dimetoxibencil)(2-fluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (71 mg, 0,11 mmol, 41,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

- 15 (R)-N-(4-((2-fluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[(1R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-(2-fluoroetil)amino]-1-metilpropil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (60 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) en DCE (1 ml) se le añadieron DIPEA (25,9 mg, 0,20 mmol, 34,9 ul, 2 equiv.) y cloroformiato de 1-cloroetilo (ACE-Cl) (17,2 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó de 0 °C a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DCE para dar un residuo. Al residuo se le añadió MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 30 %-60 %, 6,5 min). El compuesto del título (23,6 mg, 48,8 umol, 48,7 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,869 min, masa calc. para $C_{24}H_{24}F_4N_2O_2$ 448,45 m/z observada 449,3[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,41 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 1,86-2,17 (m, 2 H) 3,09-3,26 (m, 2 H) 3,36-3,50 (m, 2 H) 4,23-4,41 (m, 1 H) 4,70-4,85 (m, 2 H) 7,14 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,25 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 7,60 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,88-7,99 (m, 2 H) 8,11 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 1,26 Hz, 1 H).

- 30 **Ejemplo 113: (R)-N-(4-((2,2-difluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 149)**



- 35 (R)-N-(4-((2,2-difluoroetil)(2,4-dimetoxibencil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

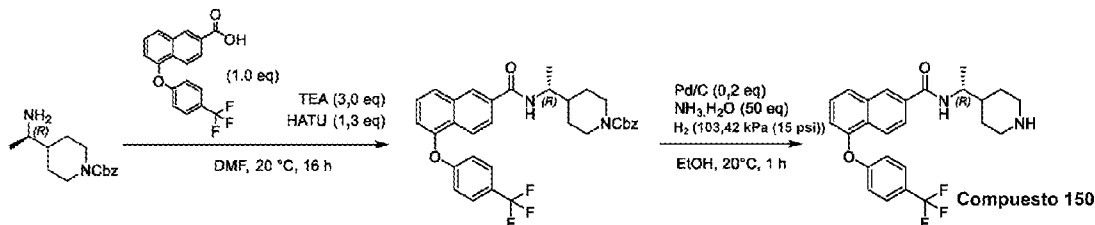
A una solución de N-[(1R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (150 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron K_2CO_3 (75,0 mg, 0,54 mmol, 2 equiv.) y 2-bromo-1,1-difluoro-etano (118,0 mg, 0,81 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-40 %/éter de petróleo a 20 ml/min). El compuesto N-[(1R)-3-[2,2-difluoroetil-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (92 mg, 96,9 umol, 35,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

(R)-N-(4-((2,2-difluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de N-[(1R)-3-[2,2-difluoroetil-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]-1-metil-propil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida (80 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en DCE (0,5 ml) se le añadieron DIEA (33,5 mg, 0,25 mmol, 45,2 ul, 2 equiv.) y cloroformiato de 1-cloroetilo (ACE-Cl) (22,2 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó de 0 °C a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DCE para dar un residuo. Al residuo se le añadió MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl

al 0,05 %)-ACN]; % de B: 30 %-60 %, 6,5 min). El compuesto del título (15,4 mg, 30,7 μ mol, 23,6 % de rendimiento, HCl) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,888 min, masa calc. para $C_{24}H_{23}F_5N_2O_2$ 466,44 m/z observada 467,3[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,42 (d, J = 6,63 Hz, 3 H) 1,92-2,18 (m, 2 H) 3,15-3,29 (m, 2 H) 3,61 (tt, J = 15,43, 3,77 Hz, 2 H) 4,23-4,40 (m, 1 H) 6,20-6,51 (m, 1 H) 7,14 (d, J = 8,63 Hz, 2 H) 7,25 (d, J = 7,25 Hz, 1 H) 7,61 (t, J = 7,94 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,63 Hz, 2 H) 7,87-7,99 (m, 2 H) 8,12 (d, J = 8,75 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 1,50 Hz, 1 H).

Ejemplo 114: (R) N (1-(piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 150)



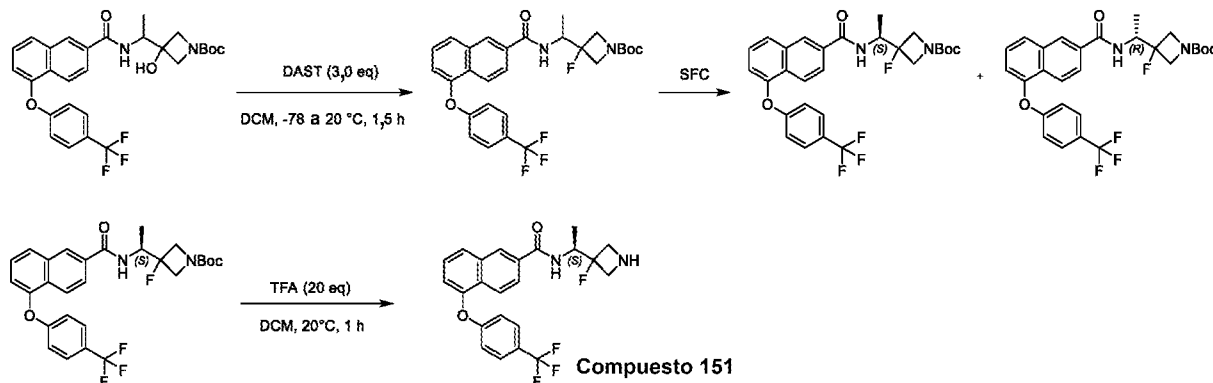
4-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo

A una solución de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftoico (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), (R)-4-(1-aminoetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (86,9 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.) y HATU (148,8 mg, 0,39 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (2 ml) a 20 °C se le añadió gota a gota TEA (91,4 mg, 0,90 mmol, 0,13 ml, 3 equiv.), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-60 %/éter de petróleo a 20 ml/min) para dar 4-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (160 mg, 0,27 mmol, 89,4 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): TR = 1,005 min, masa calc. para $C_{33}H_{31}F_3N_2O_4$ 576,22, m/z observada 577,1 [M+1]⁺.

(R) N (1-(piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de 4-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (140 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) y NH₃.H₂O (1,70 g, 12,14 mmol, 1,87 ml, 25 %, 50 equiv.) en EtOH (2 ml) a 20 °C se le añadió Pd/C (25,8 mg, 24,3 μ mol, 10 %, 0,1 equiv.), y la mezcla se purgó, se desgasificó 3 veces con H₂ y a continuación se agitó a 20 °C en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar Pd/C y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (101,4 mg, 0,23 mmol, 94,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,779 min, masa calc. para $C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$ 442,19, m/z observada 443,1[M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 6,4, 15,4 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 115: (S)-N-(1-(3-fluoroazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 151)



3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-hidroxi-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 0,85 mmol, 1 equiv.) en DCM (4 ml) a -78 °C se le añadió DAST (410,2 mg, 2,54 mmol, 0,34 ml, 3 equiv.), y

la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y a continuación a 20 °C durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml), a continuación se diluyó con NaHCO₃ saturado (30 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0-50 %/éter de petróleo a 30 ml/min) para dar una muestra de 400 mg en forma de un sólido de color amarillo. La muestra de 400 mg se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH₃H₂O al 0,04 % + NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; % de B: 60 %-90 %, 9,5 min) para dar 3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 0,36 mmol, 42,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,999 min, masa calc. para C₂₈H₂₈F₄N₂O₄ 532,20, m/z observada 533,1 [M+1]⁺.

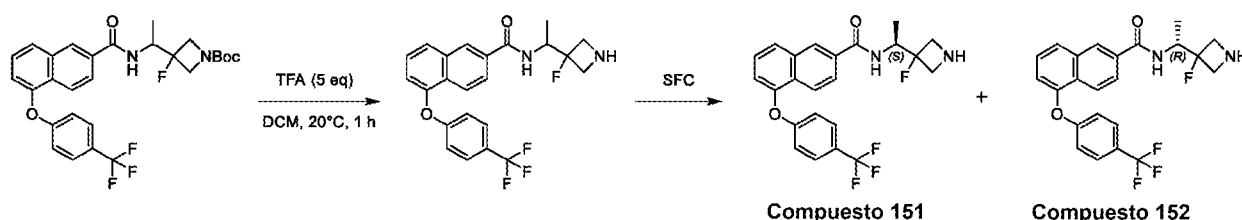
3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

La muestra de 3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ETOH]; % de B: 25 %-25 %, min) para dar 3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (30 mg, 56,3 µmol, 33,3 % de rendimiento) y 3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (40 mg, 74,4 µmol, 44,0 % de rendimiento) ambos en forma de un sólido de color blanco. 3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo: LCMS (ESI): TR = 1,002 min, masa calc. para C₂₈H₂₈F₄N₂O₄ 532,20, m/z observada 533,1 [M+1]⁺. 3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo: LCMS (ESI): TR = 1,004 min, masa calc. para C₂₈H₂₈F₄N₂O₄ 532,20, m/z observada 533,1 [M+1]⁺.

(S)-N-(1-(3-fluoroazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

A una solución de 3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (25 mg, 47,0 µmol, 1 equiv.) en DCM (0,5 ml) a 20 °C se le añadió TFA (107,1 mg, 0,94 mmol, 70 µl, 20 equiv.), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. La muestra se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH₃H₂O al 0,05 %)-ACN]; % de B: 59 %-89 %, 9,5 min) para dar el compuesto del título (5,0 mg, 11,5 µmol, 24,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris. LCMS (ESI): TR = 0,784 min, masa calc. para C₂₃H₂₀F₄N₂O₂ 432,15, m/z observada 433,0 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 6,77 (s a, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,16 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 4,00 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 3,89 (d a, J = 9,5 Hz, 2H), 1,54-1,44 (m, 3H).

Ejemplo 116: (R)-N-(1-(3-fluoroazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 152)



N-(1-(3-fluoroazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

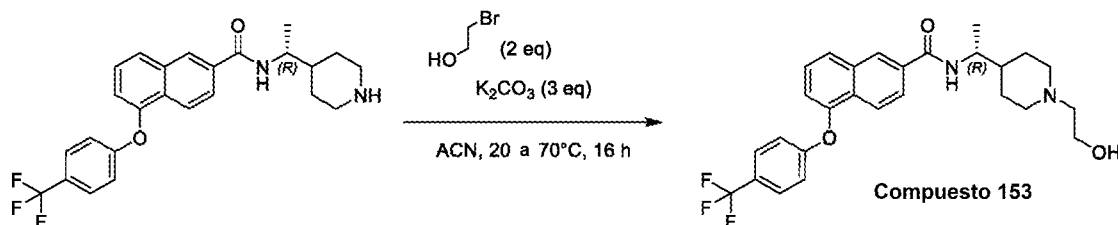
A una solución de 3-fluoro-3-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamido)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en DCM (0,5 ml) a 20 °C se le añadió TFA (85,7 mg, 0,75 mmol, 56 µl, 5 equiv.), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Ultimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 9,5 min) para dar N-(1-(3-fluoroazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (40 mg, 83,6 µmol, 55,7 % de rendimiento, FA) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): TR = 0,785 min, masa calc. para C₂₃H₂₀F₄N₂O₂ 432,15, m/z observada 433,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,15 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,60 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d a, J =

(R)-N-(1-(3-fluoroazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida

La muestra de N-(1-(3-fluoroazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (40 mg, 92,5 µmol, 1 equiv.) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % ME OH]; % de B: 25 %-25 %, min) para dar 15 mg de P1 y 13 mg de P2, ambos en forma de un sólido de color amarillo. El P1 de 15 mg se purificó adicionalmente por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH₃H₂O al 0,05 %)-ACN]; % de B: 59 %-89 %, 9,5 min) para dar el compuesto del título (5,5 mg, 12,4 µmol, 13,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,785 min, masa calc. para C₂₃H₂₀F₄N₂O₂ 432,15, m/z observada 433,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,15 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,60 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d a, J =

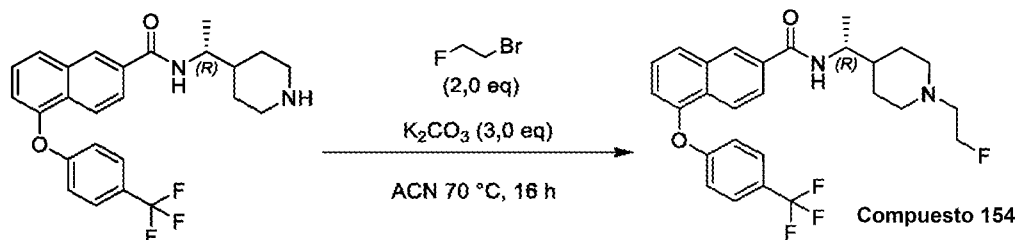
8,5 Hz, 2H), 6,75 (s a, 1H), 5,39-5,25 (m, 1H), 4,17 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,01 (d a, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,90 (d a, $J = 9,5$ Hz, 2H), 1,54-1,44 (m, 3H).

Ejemplo 117: (*R*)-*N*-(1-(1-(2-hidroxi)etil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 153)



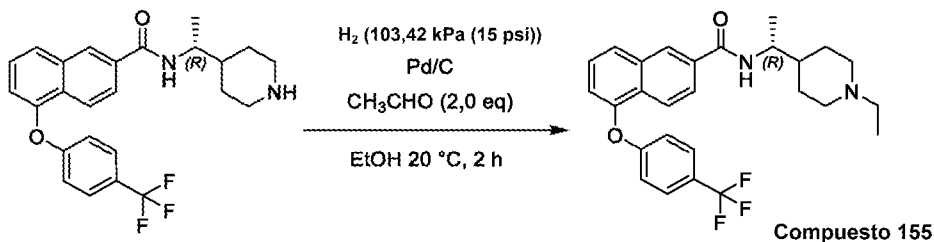
A una solución de (*R*)-*N*-(1-(piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (40 mg, 90,4 μ mol, 1 equiv.) y 2-bromoetan-1-ol (22,6 mg, 0,18 mmol, 13 μ l, 2 equiv.) en ACN (1 ml) se le añadió K_2CO_3 (37,5 mg, 0,27 mmol, 3 equiv.) y la reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 μ m; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 25 %-55 %, 6,5 min) para dar el compuesto del título (11,7 mg, 22,5 μ mol, 24,9 % de rendimiento, HCl) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,850 min, masa calc. para $C_{27}H_{29}F_3N_2O_3$ 486,21, m/z observada 487,2 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d a, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 3H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,74 (t a, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,53 (d a, $J = 11,8$ Hz, 2H), 3,11 (d a, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,97-2,84 (m, 2H), 1,89 (d a, $J = 11,8$ Hz, 2H), 1,63 (s a, 3H), 1,20-1,16 (m, 3H).

Ejemplo 118: (*R*)-*N*-(1-(1-(2-fluoro)etil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 154)



A una solución de (*R*)-*N*-(1-(piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (50,0 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) y 1-bromo-2-fluoroetano (28,7 mg, 0,23 mmol, 13 μ l, 2,0 equiv.) en ACN (1 ml) se le añadió K_2CO_3 (46,9 mg, 0,34 mmol, 3,0 equiv.) y la reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep.: (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (NH $_3$ H $_2$ O al 0,05 %)-ACN]; % de B: 55 %-85 %, 7,8 min) para dar el compuesto del título (37,4 mg, 76 μ mol, 67,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,878 min, masa calc. para $C_{27}H_{28}F_4N_2O_2$ 488,21, m/z observada 489,2 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,38 (d a, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,62-4,43 (m, 2H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,96 (s a, 2H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,26-1,88 (m, 2H), 1,72 (d a, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,45 (s a, 1H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

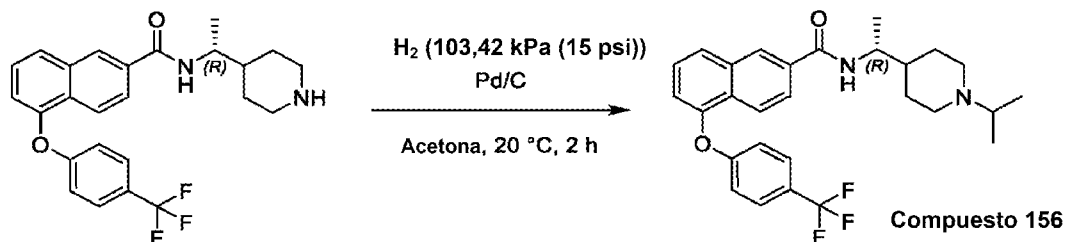
Ejemplo 119: (*R*)-*N*-(1-(1-etil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 155)



A una solución de (*R*)-*N*-(1-(piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (40,0 mg, 90 μ mol, 1,0 equiv.) y acetaldehído (19,9 mg, 0,18 mmol, 25 μ l, 40 %, 2,0 equiv.) en EtOH (1 ml) se le añadió Pd/C (25,0 mg, 23 μ mol, 10 %, 0,26 equiv.) y la reacción se purgó, se desgasificó con H_2 y a continuación se agitó a 20 °C durante 2 h en una atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó

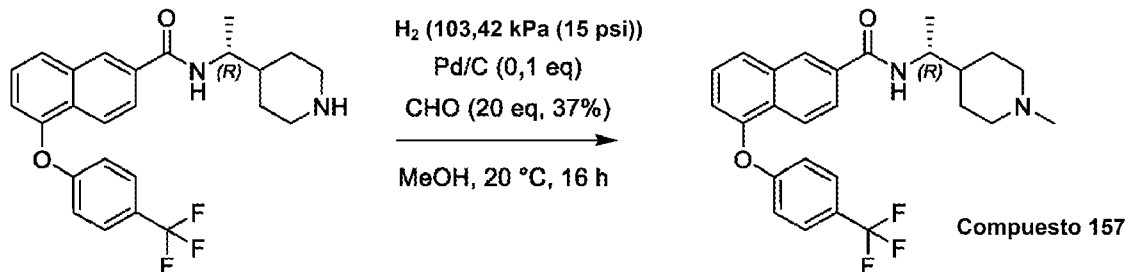
por HPLC prep.: (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 6,5 min) para dar el compuesto del título (6,19 mg, 12 umol, 13,5 % de rendimiento, HCl) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,876 min, masa calc. para $C_{27}H_{29}F_3N_2O_2$ 470,22, m/z observada 471,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 7,96 (s a, 3H), 7,74 (s a, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,15 (s a, 2H), 3,98 (s a, 1H), 3,02 (s a, 2H), 2,80 (s a, 4H), 1,87 (s a, 2H), 1,71 (s a, 3H), 1,21 (d a, *J* = 18,8 Hz, 8H).

Ejemplo 120: (R)-N-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 156)



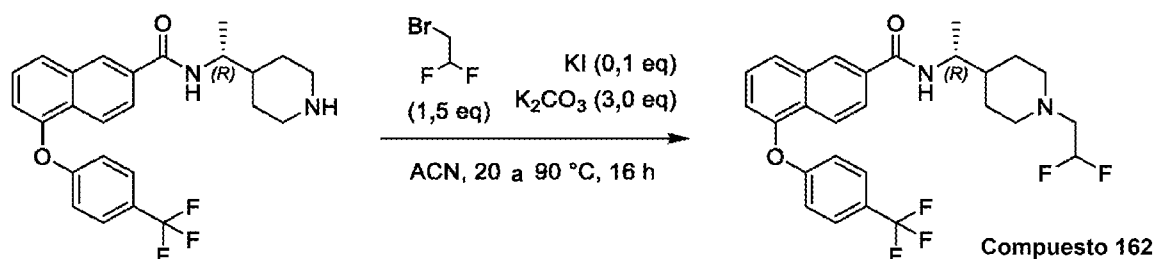
A una solución de (R)-N-(1-(piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (40,0 mg, 90 umol, 1,0 equiv.) en acetona (1 ml) se le añadió Pd/C (25,0 mg, 23 umol, 10 %, 0,26 equiv.) y la reacción se purgó, se desgasificó con H₂ y a continuación se agitó a 20 °C durante 2 h en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep.: (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 8,5 min) para dar el compuesto del título (2,0 mg, 4 umol, 4,25 % de rendimiento, HCl) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,888 min, masa calc. para $C_{28}H_{31}F_3N_2O_2$ 484,23, m/z observada 485,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,54 (d a, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (s a, 3H), 7,74 (d a, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,32 (d a, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,15 (d a, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,99 (s a, 1H), 3,44-3,44 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 1H), 2,89 (s a, 3H), 1,89-1,75 (m, 5H), 1,25 (d a, *J* = 4,8 Hz, 6H), 1,18 (d a, *J* = 5,3 Hz, 3H).

Ejemplo 121: (R)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 157)



A una solución de (R)-N-(1-(piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (40 mg, 90,4 umol, 1 equiv.) y formaldehído (146,7 mg, 1,81 mmol, 0,13 ml, 37 %, 20 equiv.) en MeOH (1 ml) a 20 °C se le añadió Pd/C (9,6 mg, 9,0 umol, 10 %, 0,1 equiv.), y la mezcla se purgó, se desgasificó 3 veces con H₂ y a continuación se agitó a 20 °C en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar Pd/C y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep.: (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 6,5 min) para dar el compuesto del título (12,9 mg, 25,8 umol, 28,6 % de rendimiento, HCl) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): TR = 0,786 min, masa calc. para $C_{26}H_{27}F_3N_2O_2$ 456,20, m/z observada 457,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (dd a, *J* = 2,9, 5,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d a, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03-7,91 (m, 3H), 7,74 (d a, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,39 (d a, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,69 (d a, *J* = 4,5 Hz, 3H), 1,89 (d a, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,76-1,47 (m, 3H), 1,18 (d a, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 122: (R)-N-(1-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (Compuesto 162)



A una solución de (R)-N-(1-(piperidin-4-yl)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.), 2-bromo-1,1-difluoroetano (24,6 mg, 0,17 mmol, 1,5 equiv.) y K_2CO_3 (46,9 mg, 0,34 mmol, 3 equiv.) en ACN (2 ml) a 20 °C se le añadió KI (1,9 mg, 11,3 μ mol, 0,1 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (clorhidrato de amoníaco al 0,05 %, v/v)-ACN]; % de B: 55 %-85 %, 7,8 min) para dar el compuesto del título (17,4 mg, 33,8 μ mol, 29,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): TR = 0,807 min, masa calc. para $C_{27}H_{27}F_5N_2O_2$ 506,20, m/z observada 507,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,08-6,02 (m, 1H), 6,01-5,73 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,01 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,81-2,68 (m, 3H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

II. Evaluación biológica

Ejemplo A1: Ensayo del indicador YAP

Las células HEK293T transfectadas de forma estable con el indicador de luciferasa 8XTBD y pRLTK en placas de 384 pocillos se trataron con los compuestos de prueba, partiendo de 3 μ M (concentración final en la placa de ensayo), dilución 1:3 y 10 puntos en cuadruplicados. Después de una incubación de 24 h con compuestos a 37 °C y CO_2 al 5 %, las células se lisaron y se midieron las actividades de la luciferasa de luciérnaga impulsada por 8XTBD y la luciferasa de renilla impulsada por TK de control usando el sistema de ensayo de indicador de luciferasa dual de Promega.

Reactivos: Los reactivos usados para este estudio son: DMEM: Invitrogen N.º 11960077, Sistema de ensayo de luciferasa Dual-Glo: Promega-E2980, Diclorhidrato de puromicina: Invitrogen-A1113803, placa de 384 pocillos: PerkinElmer-6007480, L-GLUTAMINA: Invitrogen-25030164, Higromicina B: Invitrogen-10687010 y Penicilina-estreptomicina: Merk-TMS-AB2-C

Medio: Los medios usados para este ensayo fueron: Medio de cultivo: DMEM + 1 μ g/ml de puromicina + 200 μ g/ml de higromicina (con FBS al 10 % + L-glutamina 1 mM); y medio de ensayo: DMEM (con FBS al 10 % + L-glutamina 1 mM + 1 x P/S).

Cultivo en placas: El medio apropiado se calentó a 37 °C en un baño de agua: Medio de cultivo, medio de ensayo, 1* D-PBS, tripsina al 0,05 %-EDTA. Las células se tripsinizaron después de eliminar todo el medio, a continuación se lavaron con 1* D-PBS estéril y a continuación con 2 ml de tripsina al 0,05 %-EDTA. A continuación, las células se incubaron a TA durante un minuto. A continuación, se añadieron a cada matraz 10 ml/75 cm² de medio de ensayo en matraz. Usando una pipeta de 10 ml, a continuación, las células se suspendieron de nuevo suavemente en el medio, hasta que los grumos desaparecieron por completo. A continuación, las células se transfirieron a tubos de centrifuga de 50 ml y se centrifugaron a 800 rpm durante 5 min. El medio se eliminó y las células se suspendieron de nuevo con medio de ensayo. Se usó una alícuota de células para contar la densidad celular (células/ml). A continuación, la suspensión celular se diluyó con medio de ensayo a una concentración de 6 x 10⁴ células/ml. A continuación, se sembraron 50 μ l de suspensión celular en una placa de 384 pocillos (PerkinElmer-6007480), 3 x 10³ células/pocillo y las células se incubaron en una incubadora a 37 °C, CO_2 al 5 %.

Tratamiento con el compuesto: Por la tarde (incubación de la placa con 3-4 h), se añadieron los compuestos de prueba mediante Echo, partiendo de 3 μ M (concentración final en la placa de ensayo), dilución 1:3, 10 puntos, en cuadruplicados. La placa se puso a 37 °C, incubadora con CO_2 al 5 % durante 24 h.

Detección: El reactivo de luciferasa Dual-Glo se preparó transfiriendo el contenido de una botella de tampón de luciferasa Dual-Glo a una botella de sustrato de luciferasa Dual-Glo para crear el reactivo de luciferasa Dual-Glo. La mezcla se realizó por inversión hasta que el sustrato se disolvió por completo. Después de la mezcla, el reactivo se dividió en alícuotas en tubos de 15 ml. Por la tarde (24 h después del tratamiento con el compuesto), el medio DMEM+ en las placas de 384 pocillos se aspiró con un lavador de microplacas.

Medición de la actividad de luciferasa de luciérnaga: Se añadieron 20 μ l de reactivo de luciferasa Dual-Glo a las placas

de 384 pocillos. Las placas se protegieron de la luz para evitar interferencias con el ensayo. Las placas se agitaron durante 1 min seguida de centrifugaron a 1000 rpm durante 30 segundos. Después de esperar al menos 10 minutos, la luminiscencia de luciérnaga se midió con Envision.

- 5 Medición de la actividad de luciferasa de renilla: Se añadieron 20 μ l de reactivo Stop-Glo a las placas de 384 pocillos. Las placas se agitaron durante 1 min y a continuación se centrifugaron a 1000 rpm durante 30 segundos. Después de esperar al menos 10 minutos, la luminiscencia de renilla se midió con Envision.

- 10 La CI_{50} del compuesto y la inhibición máxima de las actividades de luciferasa de luciérnaga y luciferasa de renilla se informaron por separado. La CI_{50} de la actividad de luciferasa de luciérnaga se muestra en la Tabla 2.

TABLA 2

(Los compuestos que están anotados con un asterisco (*) en la Tabla 1 anterior son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Nombre	Cl ₅₀ de luciferasa de luciérnaga (µM)
1	5-(4-clorofenoxi)-N-isopropil-2-naftamida	A
2	5-(3-clorofenoxi)-N-isopropil-2-naftamida	A
3	5-(3,4-diclorofenoxi)-N-isopropil-naftaleno-2-carboxamida	A
4	N-isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
5	N-(metilsulfonyl)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
6	5-(3,4-diclorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)-2-naftamida	A
7	N-metil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftaleno-2-sulfonamida	A
8	5-(3,4-difluorofenoxi)-N-isopropil-2-naftamida	A
9	5-(3,4-diclorofenoxi)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida	A
10	5-(3,4-difluorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)-2-naftamida	A
11	N-isopropil-1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxamida	A
12	N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]-1-[4-(trifluorometil)fenoxi]isoquinolin-6-carboxamida	A
13	N-isopropil-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida	A
14	N-[2-hidroxi-1-(2-piridil)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida	A
15	N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida	A
16	N-[(1R)-2-metoxi-1-metil-etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida	B
17	N-[(1R)-1-(2-piridil)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida	B
18	N-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida	A
19	N-[(1S)-1-(2-piridil)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]quinolin-3-carboxamida	A
20	N-(prop-2-in-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
21	N-(but-3-in-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
22	N-(cianometil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
23	N-(2-cianoetil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
24	(R)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
25	N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
26	(R)-N-(1-metoxipropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
27	N-[(1R)-1-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	B
28	(S)-N-(1-metoxipropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
29	(S)-N-(1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
30	N-(2-(metilamino)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
31	N-(2-(N-metilcianamido)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
32	N-isopropil-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	A
33	(R)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	A
34	N-(3-(metilamino)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
35	N-(3-(N-metilcianamido)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A

(continuación)

(Los compuestos que están anotados con un asterisco (*) en la Tabla 1 anterior son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Nombre	Cl ₅₀ de luciferasa de luciérnaga (µM)
36	N-(1-fenilciclopropil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	A
37	N-(3-feniloxetan-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
38	(R)-N-(1-ciclopropiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
39	(S)-N-(1-ciclopropiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
40	(R)-N-(1-(oxetan-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
41	(S)-N-(1-(oxetan-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
42	(R)-6-metoxi-N-(1-(piridin-2-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	B
43	(S)-6-metoxi-N-(1-(piridin-2-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	A
44	(R)-6-metoxi-N-(1-metoxipropan-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	A
45	(S)-6-metoxi-N-(1-metoxipropan-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	A
46	(R)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
47	(S)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
48	(R)-N-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
49	(S)-N-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
50	S)-N-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
51	(R)-N-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
52	(S)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
54	N-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
55	(S)-N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
56	(R)-N-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
57	(R)-N-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
58	(S)-N-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
59	(R)-N-(1-ciclobutiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
60	(S)-N-(1-ciclobutiletil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
61	(R)-N-(but-3-in-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
62	(S)-N-(but-3-in-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
63	(S)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
64	(R)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
65	(S)-N-(1-(6-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
66	(R)-N-(1-(6-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
67	N-Isopropil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-7-carboxamida	B
68	(R)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
69	(S)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
70	N-Isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-2-carboxamida	A
71	(S)-N-(1-(4-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B

(continuación)

(Los compuestos que están anotados con un asterisco (*) en la Tabla 1 anterior son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Nombre	Cl ₅₀ de luciferasa de luciérnaga (µM)
72	(R)-N-(1-(4-aminopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
73	(S)-N-(1-(4-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
74	(R)-N-(1-(4-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
75	N-(1-(4-bromopiridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
76	(S)-N-(1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
77	(R)-N-(1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
78	(S)-N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
79	(R)-N-(1-(2-aminopiridin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
80	N-[1-(hidroximetil)-2-(2-piridil)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	A
81	5,6-difluoro-N-isopropil-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	A
83	(S)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
84	5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)-N-isopropil-2-naftamida	A
85	5-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-N-isopropil-2-naftamida	A
86	N-ciano-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	B
87	N-[(1R)-1-(1H-indazol-7-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	A
89	N-[(1S)-1-metilbut-2-inil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	A
90	N-[(1R)-1-metilbut-2-inil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	A
91	N-[(1R)-1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	A
92	N-[(1S)-1-(1-metilimidazol-4-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	B
93	N-isopropil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-7-carboxamida	A
94	N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
95	N-[(1R)-1-(azetidín-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	A
96	N-[(1S)-1-(azetidín-3-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	A
97	(S)-N-(1-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzotiofeno-2-carboxamida	A
98	N-[(1R)-1-(2-oxo-1H-quinolin-8-il)etil]-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]naftaleno-2-carboxamida	A
100	(S)-N-(1-(1-acetilazetidín-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
101	(R)-N-(1-(1-acetilazetidín-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
102	(R)-5,6-difluoro-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	A
103	(R)-N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	B
104	(S)-N-(1-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	A
105	(R)-N-(1-(benzo[b]tiofen-7-il)etil)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	B
107	(R)-N-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B

(continuación)

(Los compuestos que están anotados con un asterisco (*) en la Tabla 1 anterior son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Nombre	Cl ₅₀ de luciferasa de luciérnaga (µM)
108	(S)-N-(1-aminopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
109	(R)-N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
110	(S)-N-(3-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
111	(S)-N-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
112	(R)-N-(4-aminobutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
113	N-Isopropil-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	A
114	(R)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
115	(S)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
116	(R)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	A
117	5-(4-(trifluorometil)fenoxi)naftaleno-2-sulfonamida	A
118	N (2-Hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-6-metoxi-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolin-3-carboxamida	A
119	(S)-N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
120	(R)-N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
121	N-(1,5-dihidroxipentan-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
123	(R)-N-(1-(1-(4-hidroxibutil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
124	(R)-N-(1-(1-(2-fluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
125	(R)-N-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
126	(R)-N-(1-(1-metilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
127	(S)-N-(1-(1-metilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
128	(S)-N-(1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
129	(S)-N-(1-(1-(2-fluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
130	(S)-N-(1-(1-etilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
131	(R)-N-(1-(1-etilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
132	(S)-N-(1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
133	(R)-N-(1-(1-isopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
134	(S)-N-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
135	(R)-N-(1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
136	(S)-N-(1-(1-ciclopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
137	(R)-N-(1-(1-ciclopropilazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
138	(S)-N-(1-(3-hidroxiazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
139	(R)-N-(1-(3-hidroxiazetidin-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
140	(R)-N-(1-(azetidin-3-il)-2-hidroxietil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
142	(S)-N-(1-(azetidin-3-il)-2-hidroxietil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
144	(R)-N-(4-(dimetilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
145	(R)-N-(4-(metilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A

(continuación)

(Los compuestos que están anotados con un asterisco (*) en la Tabla 1 anterior son Compuestos de referencia)		
N.º de compuesto	Nombre	Cl ₅₀ de luciferasa de luciérnaga (µM)
146	(R)-N-(4-(etilamino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
147	(R)-N-(4-((2-hidroxietil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
148	(R)-N-(4-((2-fluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
149	(R)-N-(4-((2,2-difluoroetil)amino)butan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
150	(R)-N-(1-(piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
151	(S)-N-(1-(3-fluoroazetidín-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	C
152	(R)-N-(1-(3-fluoroazetidín-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
153	(R)-N-(1-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
154	(R)-N-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
155	(R)-N-(1-(1-etilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
156	(R)-N-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
157	(R)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	A
162	(R)-N-(1-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-naftamida	B
Nota: Los datos de Cl ₅₀ del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos: A: ≤0,1 µM B: >0,1 µM a ≤1,0 µM C: >1,0 µM a ≤3 µM D: >3 µM <10 µM		

Ejemplo A2: Ensayo de supresión tumoral

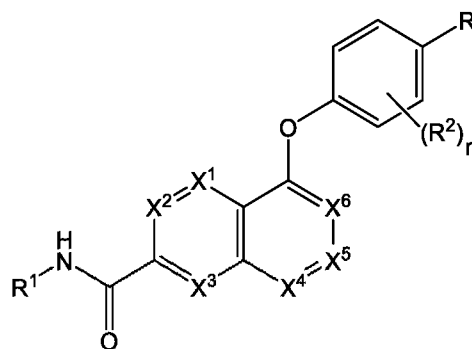
- Los procedimientos descritos en el presente documento para el ensayo de supresión tumoral son como se describe en el documento PCT/US2013/043752 (WO 2013/188138). Los procedimientos en ratones se realizan de acuerdo con las directrices del protocolo animal aprobado y se basan en los métodos. Después de cultivar las células hasta el 90 % de confluencia, estas células se recogen mediante tripsinización, se lavan en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se suspenden de nuevo en PBS complementado con Matrigel al 50 % (BD Biosciences). Se prepara una cantidad apropiada de células para la administración, tal como 200 µl por sitio de inyección. Los ratones inmunodeprimidos se inyectan en los sitios dorsolaterales por vía subcutánea. Uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se formula en consecuencia y a continuación se administra en una dosis adecuada. Los ratones de control recibieron solo el vehículo. Se registra el diámetro tumoral promedio (se miden dos ejes perpendiculares del tumor). Los datos se expresan en volumen tumoral estimado por $([ancho]^2 \times largo/2)$. Se realiza una prueba de la t de Student de dos colas para datos emparejados para acceder a la significación estadística.

Ejemplo A3: Ensayos de proliferación celular

- Las líneas de células cancerosas se siembran en placas de 384 pocillos 24 h antes del tratamiento farmacológico. Después de la incubación durante varios períodos de tiempo con los compuestos de prueba, partiendo de 3 µM (concentración final en la placa de ensayo), dilución 1:3 y 10 puntos en duplicados, se determina el número de células viables y células proliferativas usando el kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega) y el kit de ensayo Click-iT EdU HCS (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo de los fabricantes. Los valores de Cl₅₀ y el % máximo de inhibición de los compuestos de prueba se calculan usando las curvas de respuesta a la dosis.

Realizaciones adicionales

La realización 1 es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I)

en donde:

- 5 X^1 es CR^X ;
 cada X^2 y X^3 es CR^Y ;
 cada X^4 , X^5 y X^6 es CR^X ;
 cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$,
 10 $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir,
 fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_4 sustituido o sin sustituir, alquinilo C_2-C_4 sustituido o sin
 sustituir, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo
 C_2-C_{10} sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo
 sustituido o sin sustituir;
 cada R^Y es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, $-CN$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-S(=O)R^3$,
 15 $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir,
 fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_4 sustituido o sin sustituir, alquinilo C_2-C_4 sustituido o sin
 sustituir, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo
 C_2-C_{10} sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo
 sustituido o sin sustituir;
 20 R es halógeno, nitro, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$,
 $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$ o fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir;
 R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido por $-OR^3$; y R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C_1-
 C_6 sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir; o
 R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin
 25 sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir
 y triazinilo sustituido o sin sustituir; o
 R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de $-OH$, $-$
 OCH_3 , $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ y piridinilo;
 cada R^2 es independientemente halógeno, nitro, $-N_3$, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, alquilo C_1-
 30 C_6 sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o
 sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o
 sin sustituir, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir,
 35 heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o
 heteroarilo sustituido o sin sustituir; o si dos R^3 están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R^3 se toman
 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_3-C_7 sustituido o sin sustituir;
 y
 n es 0, 1, 2, 3 o 4.

40 La realización 2 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 1, en
 donde: cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$,
 $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir,
 alquenilo C_2-C_4 sustituido o sin sustituir, alquinilo C_2-C_4 sustituido o sin sustituir o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin
 45 sustituir; y cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C_1-C_6
 sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir o
 heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o sin sustituir; o si dos R^3 están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R^3
 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_3-C_7 sustituido o sin
 sustituir.

50 La realización 3 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 1, en
 donde: cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-$

NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o alquilino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir; y

5 R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

10 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}=\text{CH}$, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, oxetaniloxi, tetrahidrofuraniloxi, tetrahidropiraniloxi, azetidini, pirrolidinil, tetrazolil, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

20 $-S(=O)CH_3$ o $-S(=O)_2CH_3$.

La realización 7 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 1, en donde: cada R^x es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃ u -OCF₃.

30 donde: cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$ u $-OCF_3$.

La realización 9 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 1, en donde: cada R^x es independientemente hidrógeno, F u -OCH₃.

35 La realización 10 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 1, en donde: cada R^x es hidrógeno.

40 $N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_4 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_4 sustituido o sin sustituir o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir; y cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o sin sustituir; o si dos R^3 están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R^3
45 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_3-C_7 sustituido o sin sustituir.

50 NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o alquinilo C₂-C₄ sustituido o sin sustituir; y cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

60 CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂C(=O)OH, -CH₂C(=O)OCH₃, -CH₂C(=O)OCH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C=CH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃ o -N(CH₃)S(=O)₂CH₃.

65 $\text{C}\equiv\text{CH}-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$.

La realización 15 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde: cada R^Y es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$.

- 5 La realización 16 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde: cada R^Y es independientemente hidrógeno, F, Cl o $-\text{CH}_3$.

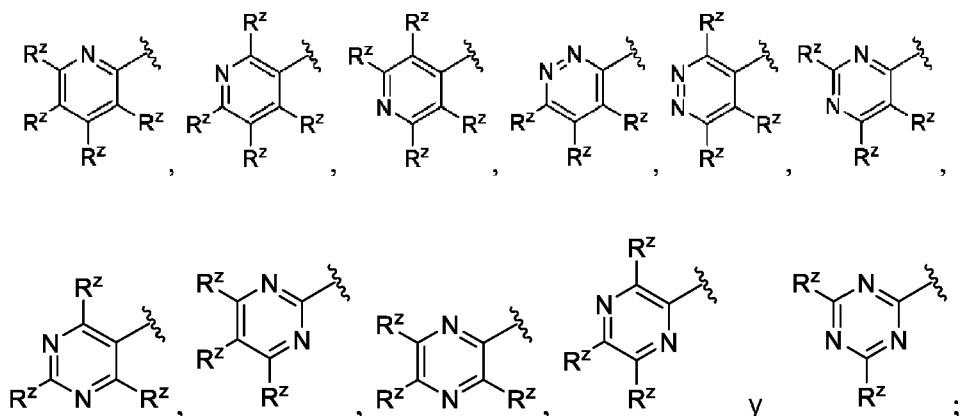
La realización 17 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde: cada R^Y es independientemente hidrógeno o F.

- 10 La realización 18 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde: cada R^Y es hidrógeno.

- 15 La realización 19 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-18, en donde: R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por $-\text{OR}^3$; y R^3 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o sin sustituir.

- 20 La realización 20 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-18, en donde: R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir y triazinilo sustituido o sin sustituir.

- 25 La realización 21 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-18, en donde: R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de



- 30 en donde

- 35 cada R^Z es independientemente hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y
 40 cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ sustituido o sin sustituir; o si dos R^3 están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R^3 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ sustituido o sin sustituir.

- 45 La realización 22 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 21, en donde: cada R^Z es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

La realización 23 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 21, en donde: cada R^Z es independientemente hidrógeno, Cl, Br, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

- 50 La realización 24 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 21, en donde: cada R^Z es hidrógeno.

- 55 La realización 25 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-24, en donde: R es halógeno, nitro, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ o fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir; y

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o sin sustituir; o si dos R^3 están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R^3 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_3-C_7 sustituido o sin sustituir.

La realización 26 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-24, en donde: R es F, Cl, Br, I, nitro, -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -N(CH₃)S(=O)₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃.

La realización 27 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-24, en donde: R es F, Cl, -CN, -OCF₃, -CHF₂ o -CF₃.

La realización 28 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-24, en donde: R es F, Cl, -OCF₃, -CHF₂ o -CF₃.

La realización 29 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-24, en donde: R es F, Cl o -CF₃.

La realización 30 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-29, en donde: cada R^2 es independientemente halógeno, nitro, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir o fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir; y cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o sin sustituir; o si dos R^3 están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R^3 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_3-C_7 sustituido o sin sustituir.

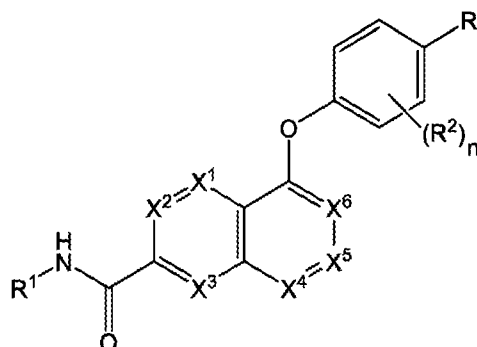
La realización 31 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-29, en donde: cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, nitro, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -S(=O)₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)OCH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃.

La realización 32 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-29, en donde: cada R^2 es independientemente F, Cl, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)OCH₃, -CH₃ o -CF₃.

La realización 33 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-29, en donde: cada R^2 es independientemente F, Cl, -OCF₃ o -CF₃.

La realización 34 es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones 1-29, en donde: cada R^2 es independientemente F o Cl.

La realización I es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I)

en donde:

X^1 es CR^X ;

cada X^2 y X^3 es CR^Y ;

cada X^4 , X^5 y X^6 es CR^X ;

cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir,

fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

5 cada R^Y es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

10 R es halógeno, nitro, -CN, -OR³, -SR³, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³ o fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir;

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³; y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o

15 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir y triazinilo sustituido o sin sustituir; o

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ y piridinilo;

20 cada R² es independientemente halógeno, nitro, -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

25 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; o si

dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir; y

30 n es 0, 1, 2, 3 o 4.

La realización II es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización I, en donde:

35 cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, -OR³, -SR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir; y

40 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

La realización III es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización I, en donde:

45 cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃ u -OCF₃.

La realización IV es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización I, en donde:

cada R^X es hidrógeno.

50 La realización V es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-IV, en donde:

55 cada R^Y es independientemente hidrógeno, halógeno, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o alquino C₂-C₄ sustituido o sin sustituir; y

60 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

La realización VI es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-IV, en donde:

cada R^Y es independientemente hidrógeno, F, Cl o -CH₃.

65 La realización VII es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-IV, en donde:

cada R^Y es hidrógeno.

La realización VIII es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-VII, en donde:

- 5 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³; y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir.

La realización IX es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización VIII, en donde:

- 10 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OH.

La realización X es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-VII, en donde:

- 15 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir y triazinilo sustituido o sin sustituir.

La realización XI es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización X, en donde:

- 20 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por piridinilo.

La realización XII es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-VII, en donde:

- 25 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ y piridinilo.

La realización XIII es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-XII, en donde:

- 30 R es halógeno, nitro, -CN, -OR³, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³ o fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; y cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.
- 35

La realización XIV es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-XII, en donde:

- 40 R es F, Cl, -CN, -OCF₃, -CHF₂ o -CF₃.

La realización XV es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-XII, en donde:

- 45 R es F, Cl o -CF₃.

La realización XVI es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-XII, en donde:

R es -CF₃.

- 50 La realización XVII es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-XVI, en donde:

cada R² es independientemente F, Cl, -OCF₃ o -CF₃.

La realización XVIII es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-XVI, en donde:

- 55 cada R² es independientemente F o Cl.

La realización XIX es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-XVIII, en donde: n es 0.

- 60 La realización XX es el compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las realizaciones I-XVIII, en donde: n es 1 o 2.

La realización XXI es un compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 65

La realización XXII es una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las realizaciones I-XXI, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La realización XXIII es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones I-XXI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para inhibir una o más proteínas abarcadas por, o relacionadas con, la vía Hippo, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal.

10 La realización XXIV es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones I-XXI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para inhibir el coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador transcripcional de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP), comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sal.

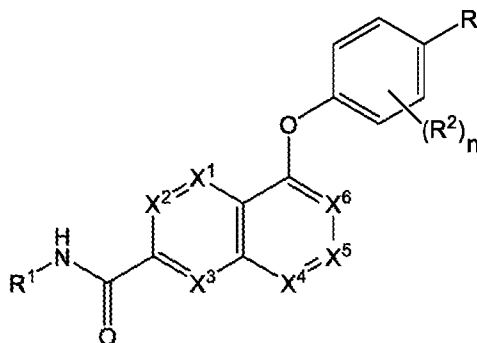
15 La realización XXV es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones I-XXI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal.

20 La realización XXVI es el compuesto o sal para el uso de la realización XXV, en donde el cáncer se selecciona de mesotelioma, carcinoma hepatocelular, meningioma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, schwannoma, cáncer de pulmón, carcinoma de vejiga, neurofibromas cutáneos, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma adenoescamoso de endometrio, carcinoma anaplásico de tiroides, adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma de esófago, cáncer de ovario, adenocarcinoma seroso de ovario, melanoma y cáncer de mama.

25 La realización XXVII es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones I-XXI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la nefropatía poliquística o la fibrosis hepática en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



Fórmula (I)

en donde:

X¹ es CR^X;

cada X² y X³ es CR^Y;

cada X⁴, X⁵ y X⁶ es CR^X;

cada R^X es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

cada R^Y es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₄ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R es halógeno, nitro, -CN, -OR³, -SR³, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³ o fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir;

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³; y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir y triazinilo sustituido o sin sustituir; o

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ y piridinilo;

cada R² es independientemente halógeno, nitro, -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir;

y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de la reivindicación 1, en donde:

cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃ u -OCF₃;
preferentemente cada R^X es hidrógeno.

3. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

cada R^Y es independientemente hidrógeno, F, Cl o -CH₃;

preferentemente cada R^Y es hidrógeno.

4. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de la reivindicación 1, en donde:

5 cada R^X es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃ u -OCF₃; y
cada R^Y es hidrógeno.

5. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

10 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³; y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir.

6. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

15 R es halógeno, nitro, -CN, -OR³, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³ o fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; y
cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir; o si dos R³ están en el mismo átomo de nitrógeno, entonces dos R³ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir.

7. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

R es F, Cl, -CN, -OCF₃, -CHF₂ o -CF₃;
preferentemente R es -CF₃.

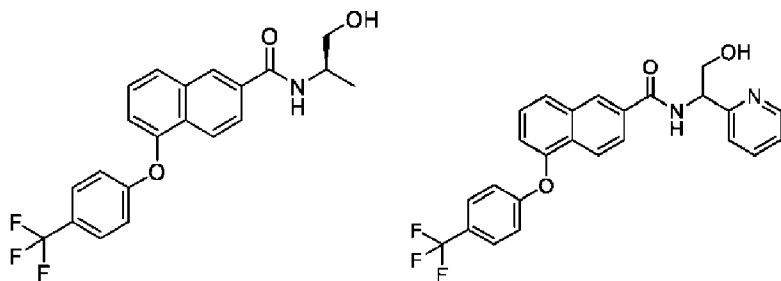
30 8. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde:
n es 0.

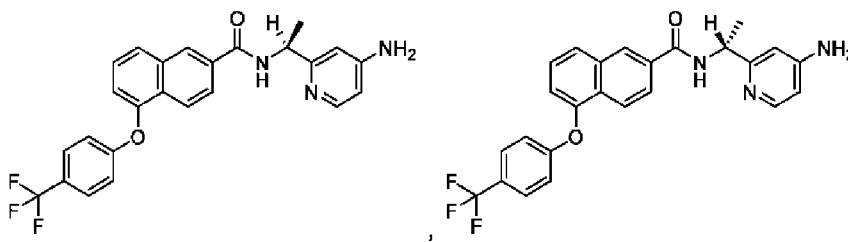
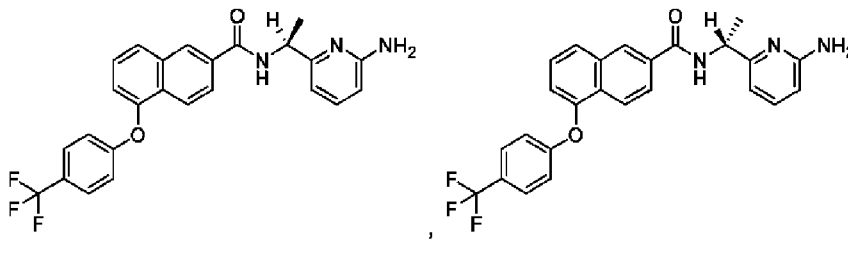
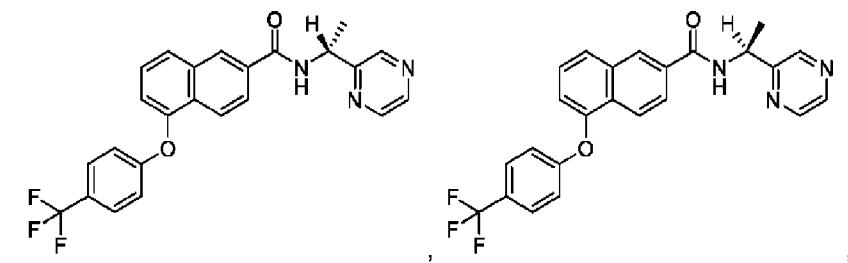
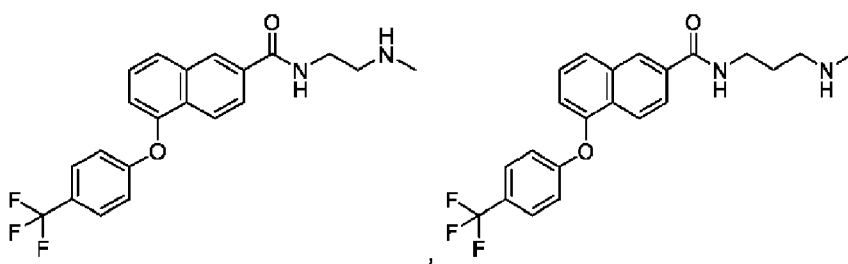
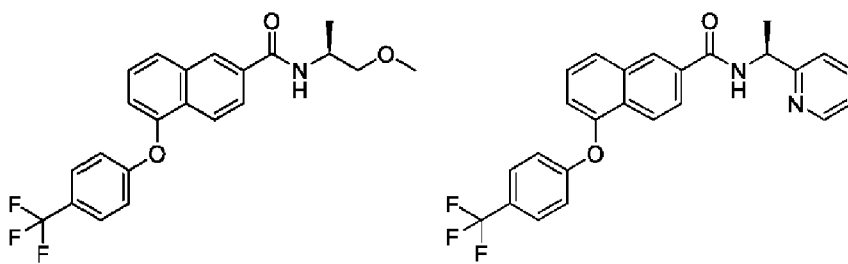
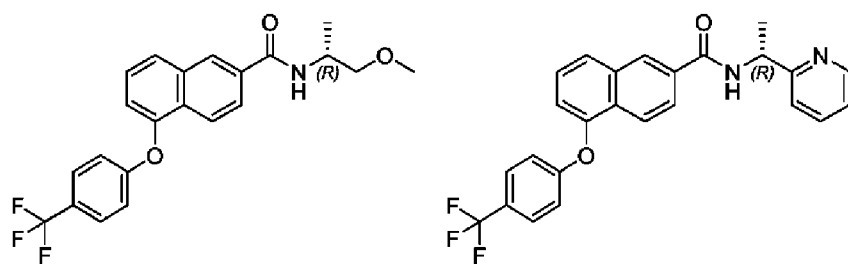
9. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

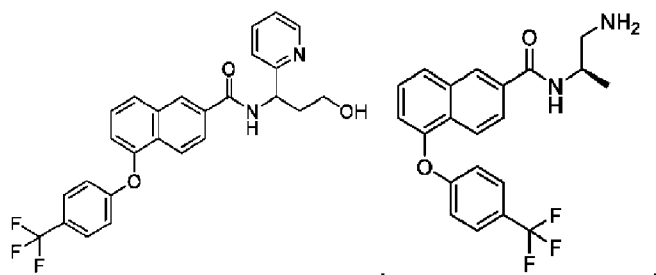
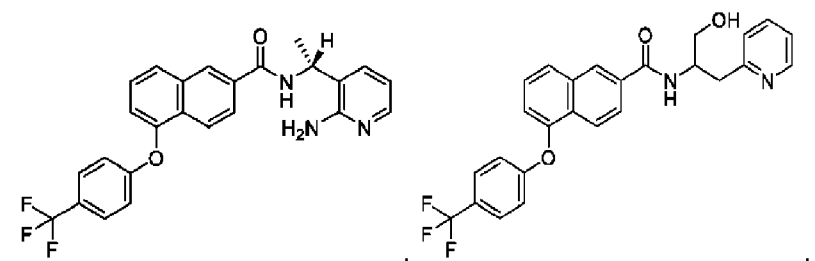
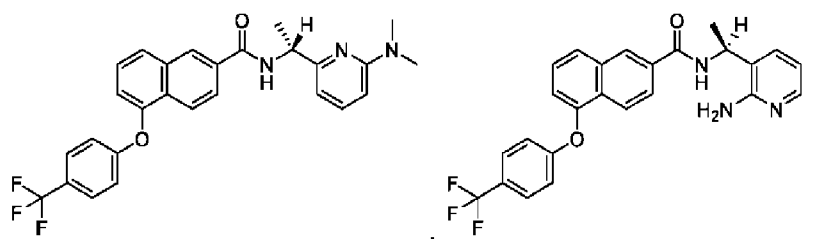
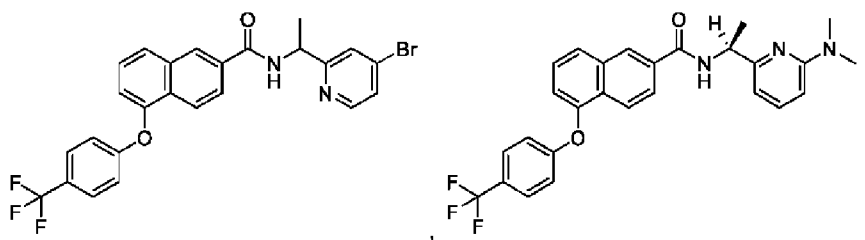
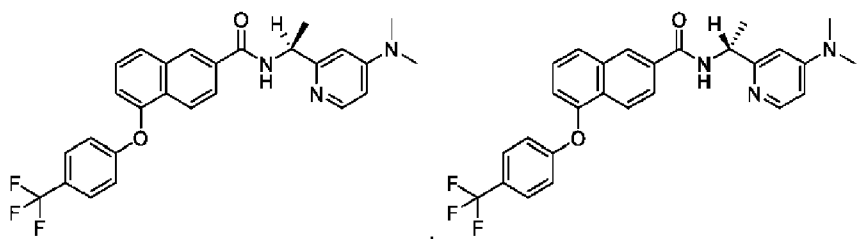
35 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR³;
R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sin sustituir;
R es -CF₃; y
40 n es 0.

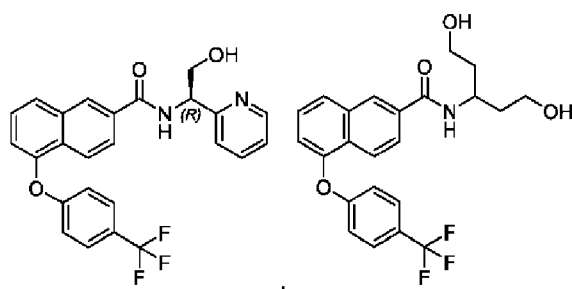
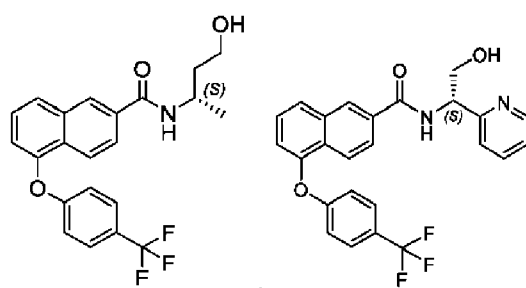
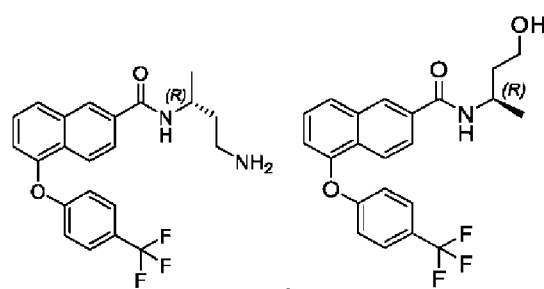
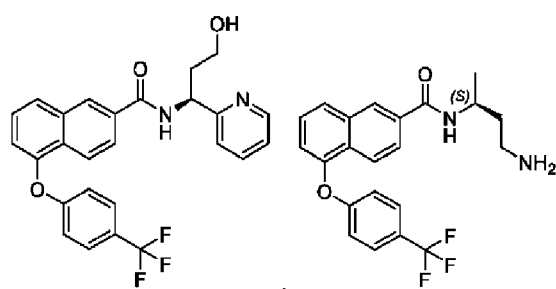
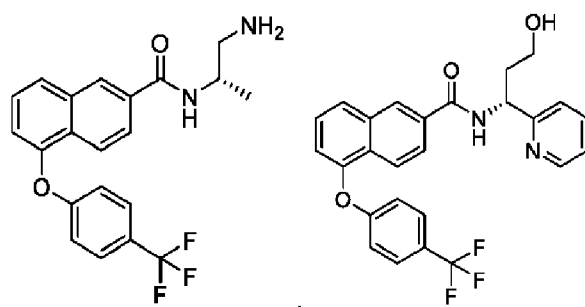
10. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

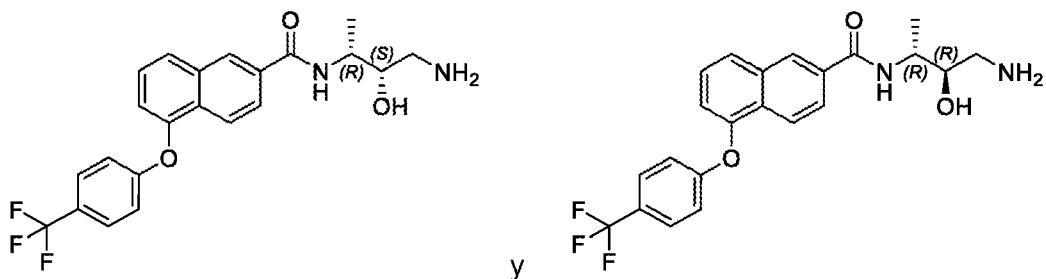
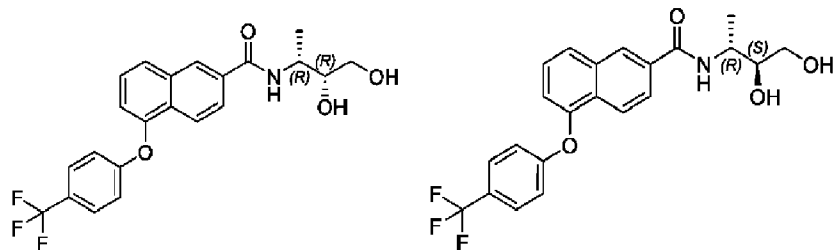
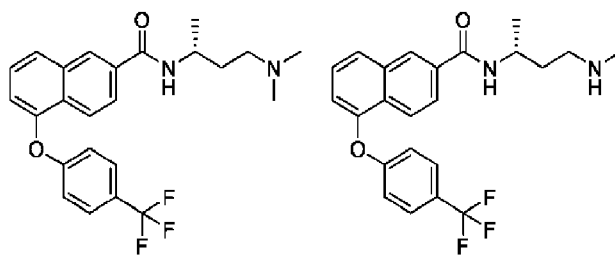
45



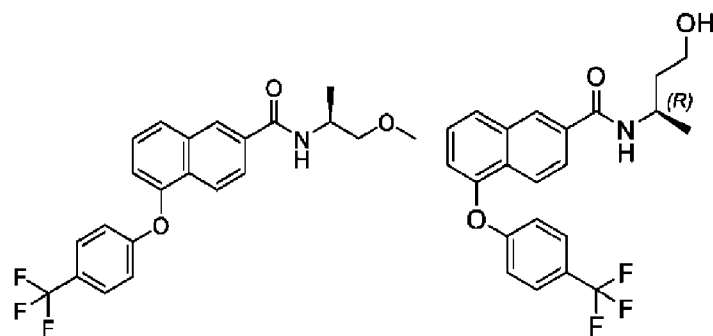
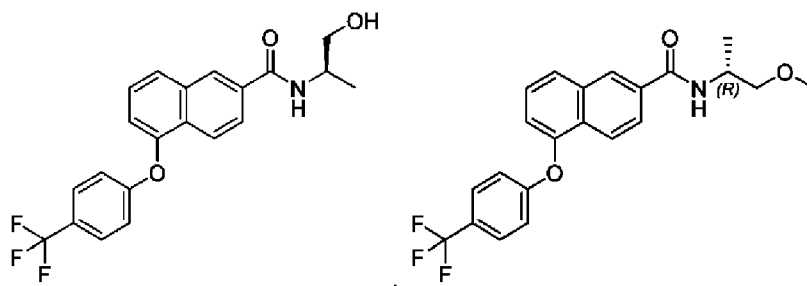


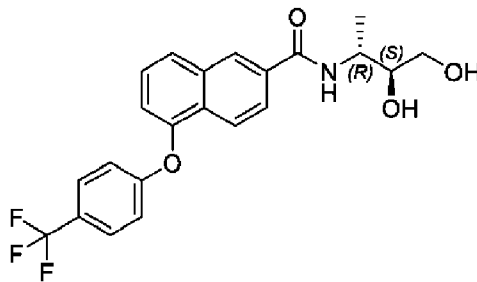
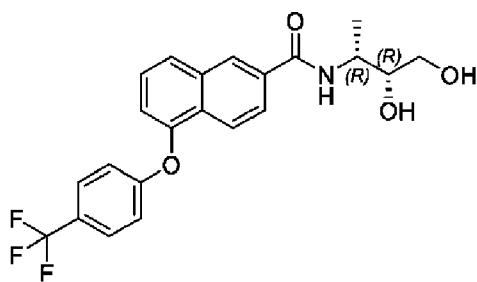
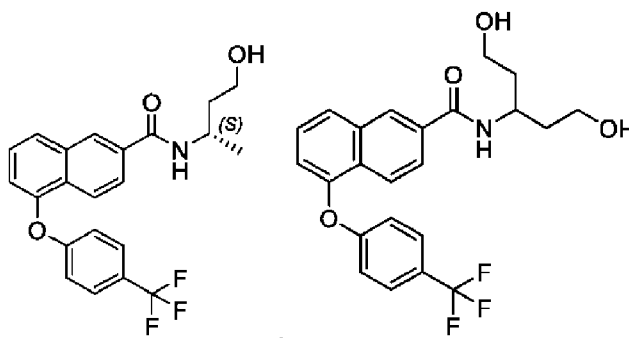






11. El compuesto, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:





5
y

10 12. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en:

- 15 (a) un método para inhibir una o más proteínas abarcadas por, o relacionadas con, la vía Hippo;
(b) un método para inhibir el coactivador transcripcional con el motivo de unión a PDZ/coactivador transcripcional de proteína asociada a Yes (TAZ/YAP); o
(c) un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite.

20 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite; en donde el cáncer se selecciona de mesotelioma, carcinoma hepatocelular, meningioma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, schwannoma, cáncer de pulmón, carcinoma de vejiga, neurofibromas cutáneos, cáncer de próstata, cáncer de páncreas,
25 glioblastoma, carcinoma adenoescamoso de endometrio, carcinoma anaplásico de tiroides, adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma de esófago, cáncer de ovario, adenocarcinoma seroso de ovario, melanoma y cáncer de mama.

30 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método para tratar la nefropatía poliquística o la fibrosis hepática en un sujeto que lo necesite.

FIG. 2

