



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 112015001613-8

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 112015001613-8

(22) Data do Depósito: 26/07/2013

(43) Data da Publicação Nacional: 04/07/2017

(51) Classificação Internacional: A61K 31/54.

(30) Prioridade Unionista: US 61/676,692 de 27/07/2012.

(54) Título: COMPOSTOS QUE SÃO AGENTES DE MODULAÇÃO DE S1P E/OU AGENTES DE MODULAÇÃO DE ATX, SEUS USOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(73) Titular: BIOGEN MA INC.. Endereço: 250 Binney Street, Cambridge, MA 02142, EUA., MA 02142, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: KEVIN GUCKIAN; GNANASAMBANDAM KUMARAVEL; BIN MA; SHA MI; HAIRUO PENG; ZHAOHUI SHAO; LIHONG SUN; ARTHUR TAVERAS; ZHILI XIN; LEI ZHANG.

(87) Publicação PCT: WO 2014/018891 de 30/01/2014

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 26/07/2013, observadas as condições legais

Expedida em: 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSTOS QUE SÃO AGENTES DE MODULAÇÃO DE S1P E/OU
AGENTES DE MODULAÇÃO DE ATX, SEUS USOS E COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA".**

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

[001] O presente pedido reivindica prioridade para o Pedido de Patente Provisório U.S. No. 61/676.692, depositado em 27 de julho de 2012, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

CAMPO TÉCNICO

[002] A presente invenção refere-se a compostos que são agentes de modulação de S1P e/ou agentes de modulação de ATX e métodos de fabricação e uso de tais compostos.

ANTECEDENTES

[003] A esfingosina-1-fosfato (S1P) é um mediador de lisofosfolípídeo que evoca uma variedade de respostas celulares através do estímulo de cinco membros da família de receptor de gene de diferenciação de célula endotelial (EDG) (*Endothelial Cell Differentiation Gene*). Os receptores de EDG são receptores acoplados à proteína (GPCRs) (*G-protein Coupled Receptors*) e sob estimulação propagam segundos sinais mensageiros através da ativação de subunidades de proteína G-alfa heterotrimérica (G α) e dímeros beta-gama (G $\beta\gamma$). Por fim, a sinalização direcionada por S1P resulta em sobrevivência celular, migração de célula aumentada e, frequentemente, mitogênese. O desenvolvimento recente de agonistas se direcionando a receptores de S1P proveu introspecção com relação ao papel deste sistema de sinalização em homeostase fisiológica. Por exemplo, o agente de imunomodulação, FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano 1,3-diol), que seguindo fosforilação, é um agonista de 4 de 5 receptores de S1P, revelou que afetar a atividade do receptor de S1P influencia o tráfego de linfócito. Ainda, antagonistas de receptor

do tipo 1 de S1P (S1P₁) causa vazamento do endotélio capilar do pulmão, que sugere que S1P pode estar envolvido na manutenção da integridade da barreira endotelial em alguns leitos de tecido. Receptores do tipo 4 de S1P (S1P₄) são expressos principalmente em leucócitos, e especificamente S1P₄ faz a mediação de efeitos imunossupressores de S1P através da inibição da proliferação e secreção de citocinas efetoras, enquanto aumentando a secreção da citosina supressora IL-10. Vide, por exemplo, Wang, W. e outros, (2005) *FASEB J.* 19(12): 1731-3, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade. Receptores do tipo 5 de S1P (S1P₅) são exclusivamente expressos em oligodendrócitos e células precursoras de oligodendrócitos (OPCs) (*Oligodendrocyte Precursor Cells*) e são vitais para migração de célula. Estimulação de S1P₅ inibe migração de OPC, que normalmente migra distâncias consideráveis durante desenvolvimento cerebral. Vide, por exemplo, Novgorodov, A. e outros, (2007) *FASEB J.* 21: 1503-1514, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[004] S1P foi demonstrado induzir muitos processos celulares, incluindo aqueles que resultam em agregação de plaqueta, proliferação de célula, morfologia de célula, invasão de célula de tumor, quimiotaxia de célula endotelial e angiogênese. Por essas razões, receptores de S1P são bons alvos para aplicações terapêuticas tais como cicatrização de ferida, inibição de crescimento de tumor e doenças autoimunes.

[005] A esfingosina-1-fosfato sinaliza células em parte através de um conjunto de receptores acoplados à proteína G chamados S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ e S1P₅ (antes EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 e EDG8). Os receptores de EDG são receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e sob estimulação propagam segundos sinais mensageiros através da ativação de subunidades de proteína G alfa heterotrimérica (G α) e dímeros de beta-gama (G $\beta\gamma$). Esses receptores compartilham 50-55% de identidade de sequência de aminoácido e se agrupam com três

outros receptores (LPA_1 , LPA_2 e LPA_3 (antes EDG2, EDG4 e EDG7) para o ácido lisofosfatídico estruturalmente relacionado (LPA) (*Lysophosphatidic Acid*).

[006] Uma mudança conformacional é induzida no Receptor Acoplado à Proteína G (GPCR) quando o ligante se liga a esse receptor, fazendo com que GDP seja substituída por GTP na subunidade α das proteínas G associadas e liberação subsequente das proteínas G no citoplasma. A subunidade α então se dissocia da subunidade $\beta\gamma$ e cada subunidade pode então se associar com proteínas efetoras, que ativam segundos mensageiros levando a uma resposta celular. Eventualmente a GTP nas proteínas G é hidrolisada para GDP e as subunidades das proteínas G se reassociam umas com as outras e então com o receptor. Amplificação desempenha um papel importante no curso de GPCR geral. A ligação de um ligante a um receptor leva à ativação de muitas proteínas G, cada uma capaz de se associar a muitas proteínas efetoras levando a uma resposta celular amplificada.

[007] Receptores de S1P são bons alvos de fármaco porque receptores individuais são específicos de ambos tecido e resposta. Especificidade de tecido dos receptores de S1P é desejável porque desenvolvimento de um agonista ou antagonista seletivo para um receptor localiza a resposta celular em tecidos contendo este receptor, limitando efeitos colaterais indesejados. Especificidade de resposta dos receptores de S1P é também de importância porque ela permite o desenvolvimento de agonistas ou antagonistas que iniciam ou suprimem certas respostas celulares sem afetar outras respostas. Por exemplo, a especificidade de resposta dos receptores de S1P poderia permitir um mimético de S1P que inicia agregação de plaqueta sem afetar morfologia de célula.

[008] A Esfingosina-1-fosfato é formada como um metabolito de esfingosina em sua reação com esfingosina cinase e é armazenada em

abundância nos agregados de plaqueta onde níveis altos de esfingosina cinase existem e esfingosina liase está ausente. S1P é liberada durante agregação de plaqueta, acumula no soro e é também encontrada em ascites malignos. Biodegradação reversível de S1P procede mais provavelmente através de hidrólise por ectofosfoidrolases, especificamente as esfingosina-1-fosfato fosfoidrolases. Degradação irreversível de S1P é catalisada por S1P liase fornecendo fosfato de etanolamina e hexadecenal.

[009] Autotaxina (ATX, ENPP2) é uma glicoproteína secretada amplamente presente em fluidos biológicos, incluindo sangue, ascites de câncer, fluidos sinovial, pleural e cerebrospinal, originalmente isolado do sobrenadante de células de melanoma como um fator de estimulação de motilidade autócrino (Stracke, M.L. e outros, Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility-stimulating protein. *J Biol Chem* 267, 2524-2529 (1992), que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). ATX é codificada por um gene único em cromossomo humano 8 (cromossomo de camundongo 15) cuja transcrição, regulada por diversos fatores de transcrição (Hoxa13, NFAT-1 e v-jun), resulta em quatro isoformas alternativamente unidas (α , β , γ , e δ). Vide, por exemplo, Giganti, A. e outros, "Murine and Human Autotaxin alpha, beta, and gamma Isoforms: Gene organization, tissue distribution and biochemical characterization". *J Biol Chem* 283, 7776-7789 (2008); e van Meeteren, L.A. & Moolenaar, W.H. Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis. *Prog Lipid Res* 46, 145- 160 (2007); Hashimoto e outros, "Identification and Biochemical Characterization of a Novel Autotaxin Isoform, ATX δ ," *J. of Biochemistry Advance Access* (11 de outubro de 2011); cada um aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[0010] ATX é sintetizada como uma prepro-enzima, secretada no espaço extracelular após a remoção proteolítica de seu peptídeo de

sinal N-terminal (Jansen, S., e outros, "Proteolytic maturation and activation of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospholipase". *D. J Cell Sci* 118, 3081-3089 (2005), que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). ATX é um membro da família ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase de ectoenzimas (E-NPP) que hidrolisa ligações fosfodiesterase (PDE) de vários nucleotídeos e derivados (Stefan, C, Jansen, S. & Bollen, M. "NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity". *Trends Biochem Sci* 30, 542-550 (2005), que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). A atividade enzimática de ATX era enigmática, até que ela foi mostrada ser idêntica à lisofosfolipase D (lisoPLD) (Umezue-Goto, M., e outros, "Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production". *J Cell Biol* 158, 227-233 (2002), que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade), que está amplamente presente em fluidos biológicos. Uma vez que ATX é uma enzima constitutivamente ativa, o resultado biológico de ação de ATX vai depender muito dos seus níveis de expressão e a disponibilidade local de seus substratos. O principal substrato de lisofosfolípídeo para ATX, lisofosfatidilcolina (LPC), é secretado pelo fígado e está abundantemente presente em plasma (em cerca de 100 μ M) como uma forma predominantemente ligada à albumina (Croset, M., Brossard, N., Polette, A. & Lagarde, M. "Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat". *Biochem J* 345 Pt 1, 61-67 (2000), que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). LPC é também detectada em meios condicionados por célula de tumor (Umezue-Goto, M. e outros), presumivelmente como um constituinte de microvesículas vertidas. ATX, através de sua atividade de lisoPLD, converte LPC em ácido lisofosfatídico (LPA).

[0011] LPC é um mediador inflamatório importante com efeitos

reconhecidos em tipos de célula múltiplos e processos patofisiológicos. Ela é um componente principal de lipoproteína de densidade baixa oxidada (oxLDL) e ela pode existir em várias outras formas incluindo livres, micelares, ligadas a proteínas hidrofóbicas tal como albumina e incorporada a membranas de plasma. Ela é produzida através da hidrólise de fosfatidilcolina (PC) por PLA2 com liberação concomitante de ácido araquidônico e por sua vez de outros mediadores pró-inflamatórios (prostaglandinas e leucotrienos). Além disso, externalização de LPC constitui um sinal quimiotático para células fagocíticas, enquanto interação com seus receptores pode também estimular respostas linfocíticas. LPC foi mostrada ter efeitos terapêuticos em sepse experimental, possivelmente através da supressão de liberação de HMGB1 induzida por endotoxina a partir de macrófagos/monócitos.

[0012] LPA, o produto de ação de ATX sobre LPC, é um fosfolípideo bioativo com funções diversas em quase toda linhagem de célula de mamífero (Moolenaar, W.H., van Meeteren, L.A. & Giepmans, B.N. "The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling". *Bioessays* 28, 870-881 (2004), que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). LPA é um constituinte principal de soro ligado firmemente à albumina, gelsolina e possivelmente outras proteínas ainda não identificadas. Vide, por exemplo, Goetzl, E.J., e outros, "Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid". *J Biol Chem* 275, 14573-14578 (2000); e Tigyi, G. & Miledi, R, "Lysophosphatidates bound to serum albumin activate membrane currents in *Xenopus* oocytes and neurite retraction in PC12 pheochromocytoma cells". *J Biol Chem* 267, 21360-21367 (1992); cada um aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[0013] LPA é também encontrada em outros biofluidos, tais como saliva e fluido folicular, e está implicada em uma ampla faixa de funções,

tais como cicatrização de ferida, invasão de tumor e metástase, neurogênese, mielinização, crescimento de astrócitos e retração de neurito. A longa lista de funções de LPA foi também explicada com a constatação que ela sinaliza através de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), através de segundos cursos mensageiros clássicos. Cinco receptores de LPA de superfície de célula de mamífero foram identificados até agora. O mais bem conhecidos são LPA1-3 (a saber Edg-2, Edg-4 e Edg-7), que são todos membros da chamada família de 'gene de diferenciação endotelial' (EDG) (Contos, J.J., Ishii, I. & Chun, J. "Lysophosphatidic acid receptors". *Mol Pharmacol* 58, 1188-1196 (2000), que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). Receptores de LPA podem acoplar a pelo menos três proteínas G distintas (G_q , G_i e $G_{12/13}$), que, por sua vez, alimentam sistemas efetores múltiplos. LPA ativa G_q e desta maneira estimula a fosfolipase C (PLC), com subsequente hidrólise de fosfatidilinositol-bisfosfato e geração de segundos mensageiros múltiplos levando à ativação da proteína cinase C e mudanças em cálcio citosólico. LPA também ativa G_i , que leva a pelo menos três vias de sinalização distintas: inibição de adenilil ciclase com inibição de acúmulo de AMP cíclico; estimulação da cascata de RAS-MAPK mitogênica (proteína cinase ativada por mitógeno); e ativação de fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K), levando à ativação do fator de troca de guanosina difosfato/guanosina trifosfato (GDP/GTP) TIAM1 e a RAC GTPase a jusante, bem como à ativação do curso antiapoptótico AKT/PKB. Finalmente, LPA ativa $G_{12/13}$, levando à ativação da RhoA GTPase pequena, que direciona a contração citoesquelética e arredondamento de célula. Desta maneira, LPA não apenas sinaliza através de segundos mensageiros clássicos tais como cálcio, diacilglicerol e cAMP, mas também ativa GTPases das famílias RAS e RHO, os interruptores principais que controlam proliferação, migração e morfogênese de célula.

[0014] Sinalização de LPA através do curso de RhoA-Rho cinase media a retração e inibição de neurito de crescimento de axônio. Interferência com sinalização de LPA foi mostrada promover regeneração axonal e recuperação funcional após lesão do CNS (*Central Nervous System*) ou isquemia cerebral. (Vide Broggini, e outros, *Molecular Biology of the Cell* (2010), 21:521-537). Foi relatado que adição de LPA às fibras da raiz dorsal em cultura *ex vivo* causa desmielinação, enquanto LPC falha em causar desmielinação significativa de fibras de nervo em culturas *ex vivo* sem adicionar mais ATX recombinante à cultura que quando adicionada causa desmielinação significativa em níveis equivalentes à LPA presumível devido à conversão de LPC em LPA através da atividade enzimática de ATX. Além disso, desmielinação induzida por lesão foi atenuada em cerca de 50% em camundongos *atx*^{+/-} (Nagai, e outros, *Molecular Pain* (2010), 6:78).

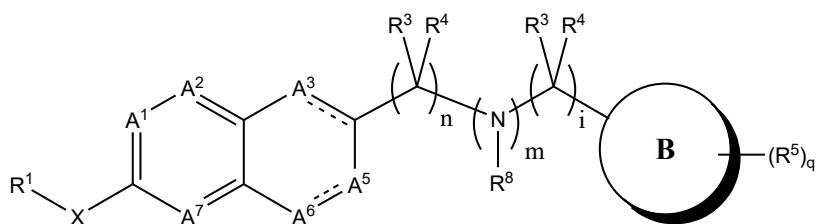
[0015] Várias doenças ou distúrbios envolvem desmielinação do sistema nervoso central ou periférico que pode ocorrer por várias razões tal como disfunção imune como em esclerose múltipla, encefalomielite, Síndrome Guillain-Barre, polineuropatia desmielinante inflamatória crônica (CIDP) (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*), mielite transversa e neurite óptica; desmielinação devido à lesão tal como lesão ao cordão espinhal, lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral, neuropatia óptica isquêmica aguda ou outra isquemia, paralisia cerebral, neuropatia (por exemplo, neuropatia devido a diabetes, falência renal crônica, hipotireoidismo, falência hepática ou compressão do nervo (por exemplo, em paralisia de Bell)), lesão pós-radiação e mielólise pontina central (CPM) (*Central Pontine Myelolysis*); condições herdadas tais como doença Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, doença de Refsum, doença de Krabbe, doença de Canavan, doença de Alexander, ataxia de Friedreich, doença

de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistrofia metacromática (MLD), adrenoleucodistrofia e dano a nervo devido à anemia perniciosa; infecção viral tal como leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), doença de Lyme ou *tabes dorsalis* devido à sífilis não tratada; exposição tóxica devido a alcoolismo crônico (que é uma possível causa de doença de Marchiafava-Bignami), quimioterapia ou exposição a agentes químicos tais como organofosfatos; ou deficiências alimentares tais como deficiência de vitamina B12, deficiência de vitamina E e deficiência de cobre. Outros distúrbios de desmielinação podem ter causas desconhecidas ou causas múltiplas tais como neuralgia trigeminal, doença Marchiafava-Bignami e paralisia de Bell. Uma abordagem particularmente bem sucedida para tratar distúrbios desmielinantes que são causados por disfunção autoimune foi tentar limitar a extensão de desmielinação através do tratamento do paciente com fármacos imunorreguladores. No entanto, tipicamente esta abordagem apenas retardou, mas não evitou, o início de incapacidade nesses pacientes. Os pacientes com desmielinação devido a outras causas têm ainda menos opções de tratamento. Desta maneira, existe a necessidade de desenvolver novos tratamentos para pacientes com doenças ou distúrbios desmielinantes.

SUMÁRIO

[0016] Um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser um agente de modulação de S1P e/ou um agente de modulação de ATX, por exemplo, um antagonista de S1P4 ou inibidor de ATX.

[0017] Em um aspecto, um composto é representado pela fórmula (I):



[0018] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0019] Na fórmula I, X pode ser O, S(O)_r, NR¹², C(O) ou CH₂, em que r é 0, 1, ou 2,

[0020] A¹, A² e A⁷ podem ser cada um independentemente CR² ou N.

[0021] A³, A⁵ e A⁶ podem ser cada um independentemente CR², C(R²)₂, N ou NR¹⁹, em que pelo menos três de A¹, A², A³, A⁵, A⁶ e A⁷ são CR² ou C(R²)₂.

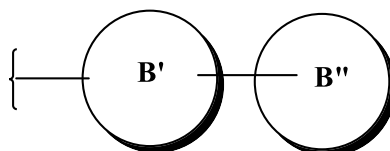
[0022] "-----" indica uma ligação dupla ou ligação simples.

[0023] R¹ pode ser uma C₆₋₂₀alquila, uma C₃₋₁₄carbociclila, uma heterociclila de 3 a 15 membros, uma C₆₋₁₀arila ou uma heteroarila de cinco a 14 membros, em que R¹ pode ser opcionalmente substituído com de um a seis R⁶ independentemente selecionados de.

[0024] R², para cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidroxila, nitro, ciano, carbóxi, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈halocicloalquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆haloalcóxi, C₃₋₈cicloalcóxi, C₃₋₈halocicloalcóxi, C₁₋₆alcanoíla, amino, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-di-(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alcoxycarbonila, C₁₋₆alcanoilóxi, carbamoíla, N-(C₁₋₆alquil)carbamoíla, N,N-di-(C₁₋₆alquil)carbamoíla, C₁₋₆alquilamido, mercapto, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilsulfonila, sulfamoíla, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoíla, N,N-di-(C₁₋₆alquil)sulfamoíla e C₁₋₆alquilsulfonamido.

[0025] cada R³ e cada R⁴ pode ser independentemente hidrogênio, um carbóxi, C₁₋₆alquila ou uma C₂₋₆alquenila; ou R³ e R⁴ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados são -C(=O)-, uma C₃₋₈espirocicloalquila ou uma espiroeterocicloalquila de 3 a 8 membros.

[0026] B pode ser um sistema de anel fundido, um sistema de anel em ponte, um sistema de anel espiro ou uma combinação dos mesmos; ou B é um sistema de anel bicíclico representado pela fórmula que segue:

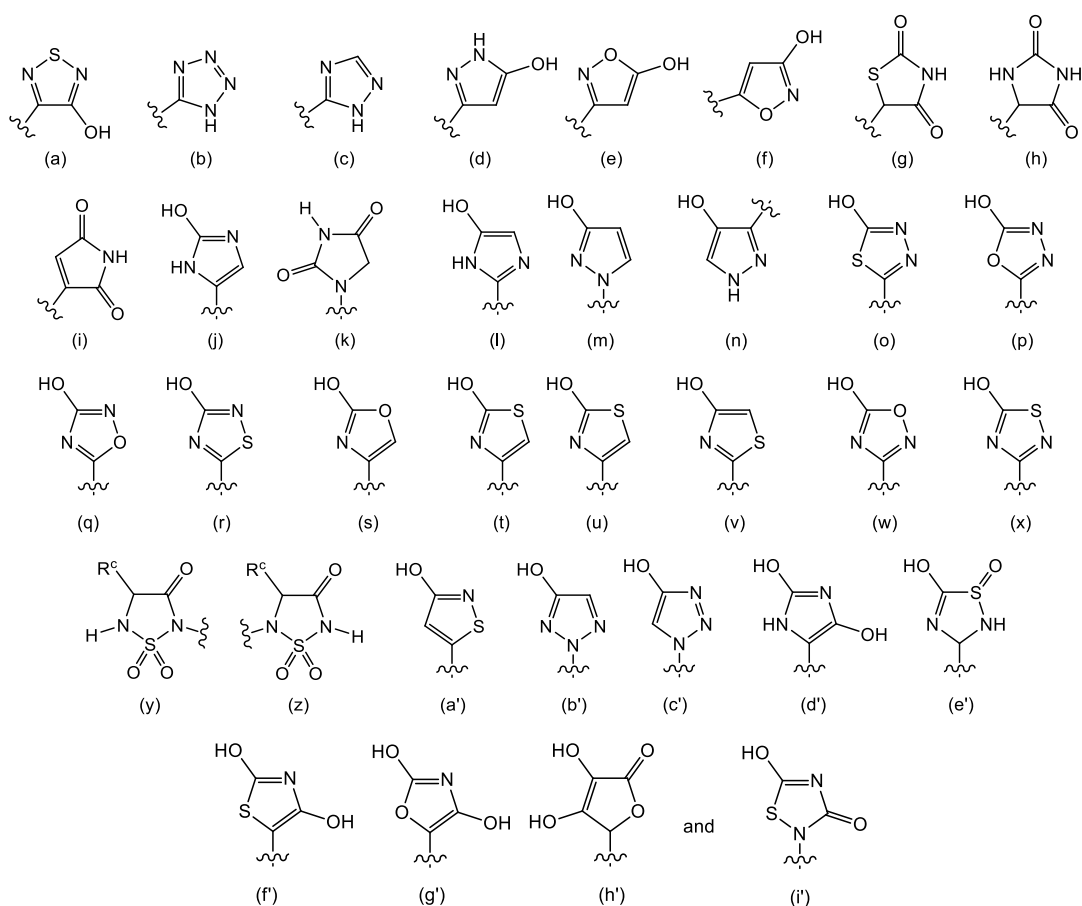


[0027] em que B' e B'' são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C₃₋₈carbociclila monocíclica, heterociclila de 3 a 8 membros monocíclica, fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que a heterociclila e a heteroarila compreendem 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, S ou O; contanto que quando B for um sistema de anel fundido ele não seja 1H-benzo[d][1,2,3]triazol.

[0028] R⁵, para cada ocorrência, pode ser independentemente hidroxila, halo, C₁₋₆alquila, ou -(CR¹⁷R¹⁸)_p-R⁷; ou dois R⁵ no mesmo átomo de carbono podem ser =O.

[0029] R⁶, para cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆haloalquila, C₃₋₈cicloalquila, C₆₋₁₀arila, C₁₋₆alcoxi-C₁₋₆alquila e tri-(C₁₋₆alquil)silila; ou dois R⁶ que são ligados ao mesmo átomo de carbono podem formar C₃₋₈espirocicloalquila ou espiroeterocicloalquila de 3 a 8 membros.

[0030] R⁷ pode ser -OH, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁵)-S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂OR¹⁵, -C(O)NHC(O)R¹⁵, Si(O)OH, -B(OH)₂, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹⁵)₂, -O-P(O)(OR¹⁵)₂, -P(O)(OR¹⁵)₂, -CN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁵, -C(O)NHS(O)₂R¹⁵, -C(O)NHOH, -C(O)NH₂CN, ou uma heteroarila ou uma heterociclila selecionada do grupo consistindo nas fórmulas (a)-(i):



[0031] R⁸, R¹² e R¹⁹ podem ser cada um independentemente hidrogênio ou uma C₁₋₆alquila.

[0032] R¹⁵ para cada ocorrência pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalquenila, C₆₋₁₀arila, uma heteroarila de 5 a 14 membros e uma heterociclila de 3 a 15 membros; em que a heteroarila ou heterociclila compreende de a partir de 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados de O, N ou S; e em que R¹⁵ pode ser opcionalmente substituído com a partir de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, C₁₋₄alcóxi, C₁₋₄alquila, ciano, nitro, hidroxila, amino, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-di-(C₁₋₄alquil)amino, carbamoíla, N-(C₁₋₄alquil)carbamoíla, N,N-di-(C₁₋₄alquil)carbamoíla, C₁₋₄alquilamido, C₁₋₄alquilsulfonila, C₁₋₄alquilsulfonamido, sulfamoíla, N-(C₁₋₄alquil)sulfamoíla e N,N-(C₁₋₄dialquil)-sulfamoíla.

[0033] R^{16} pode ser R^{15} ; ou dois R^{16} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar uma heteroarila de 5 a 14 membros ou uma heterociclila de 3 a 15 membros, em que a heteroarila ou heterociclila compreende de a partir de 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados de O, N ou S; e em que a heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com a partir de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquila, ciano, nitro, hidroxila, amino, N-(C_{1-4} alquil)amino, N,N-di-(C_{1-4} alquil)amino, carbamoíla, N-(C_{1-4} alquil)carbamoíla, N,N-di-(C_{1-4} alquil)carbamoíla, C_{1-4} alquilamido, C_{1-4} alquilsulfonila, C_{1-4} alquilsulfonamido, sulfamoíla, N- C_{1-4} alquilsulfamoíla e N,N-(C_{1-4} dialquil)-sulfamoíla.

[0034] R^{17} e R^{18} , para cada ocorrência, podem ser cada um independentemente hidrogênio, um halo ou uma C_{1-4} haloalquila.

[0035] R^c é hidrogênio ou uma C_{1-4} alquila.

[0036] i pode ser um inteiro de a partir de 0 a 6,

[0037] n pode ser um inteiro de a partir de 1 a 6,

[0038] m pode ser 0 ou 1, contanto que quando m for 0, B compreenda pelo menos m nitrogênio.

[0039] p pode ser 0 ou um inteiro de a partir de 1 a 6,

[0040] q pode ser 0, 1, 2, 3 ou 4.

[0041] O composto não é ácido 2-((6-(*trans*-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)octa-hidrociclopenta[c]pirrol-3a-carboxílico ou 6-fenóxi-2-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ol.

[0042] Em algumas modalidades, q é 1 e R^6 é t-butila.

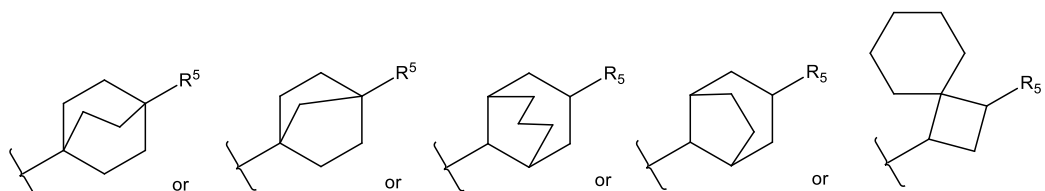
[0043] Em algumas modalidades, q é 1 e R^6 é metila, etila ou isopropila.

[0044] Em algumas modalidades, R^6 é trifluormetila, difluormetila ou monofluormetila.

[0045] Em algumas modalidades, B pode ser selecionado do grupo consistindo em 9-azabicyclo[3.3.1]nonanila, 8-azabicyclo[3.2.1]octanila, deca-hidroisoquinolinila, 2-azaespiro[3,3]heptanila, bicyclo[3.2.1]octanila, 5-azaespiro[2,3]hexanila, 3-ciclo-hexilazetidinila, bicyclo[2.2.1]heptanila, adamantila, 6-oxa-9-azaespiro[4,5]decanila, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanila, 6-oxa-2-azaespiro[3,4]octanila, 4-(1H-imidazol-4-il)piperidinila, octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazinila, 2,3-dihidro-1H-indenila, (1R,5S)-bicyclo[3.1.0]hexanila, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanila, 1-(piridin-4-il)piperazinila, 1-(piridin-2-il)piperazinila, 1-(piridin-3-il)piperazinila, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanila, 4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-ila, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanila, 4-(piridin-2-il)piperidin-1-ila, 4-fenilpiperazin-1-ila, 4-fenilpiperidin-1-ila, 4-(pirazin-2-il)piperazin-1-ila, 4-(piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-ila, 4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-ila, 4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-ila, 2,7-diazaespiro[3,5]nonanila, 3-fenilazetidinila, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanila, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanila, 2,8-diazaespiro[4,5]decanila, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanila, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanila, espiro[3,5]nonanila e tricyclo[2,2,1,0^{2,6}]heptanila.

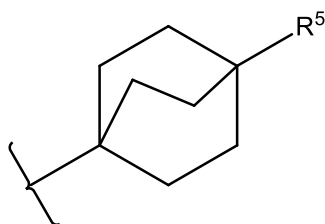
[0046] Em algumas modalidades, B pode ser um sistema de anel em ponte.

[0047] Em algumas modalidades, m pode ser 1, B pode ser um sistema de anel representado pela fórmula que segue:

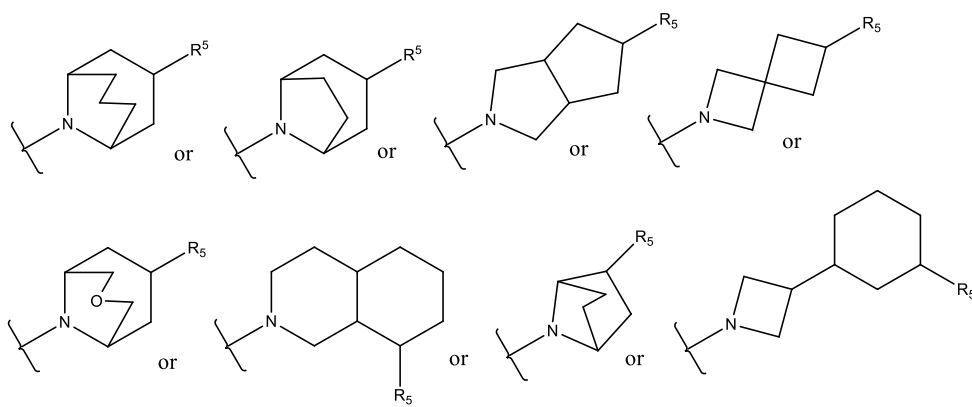


e R⁵ pode ser CO₂H.

[0048] Em algumas modalidades, B pode ser um sistema de anel em ponte representado pela fórmula que segue:

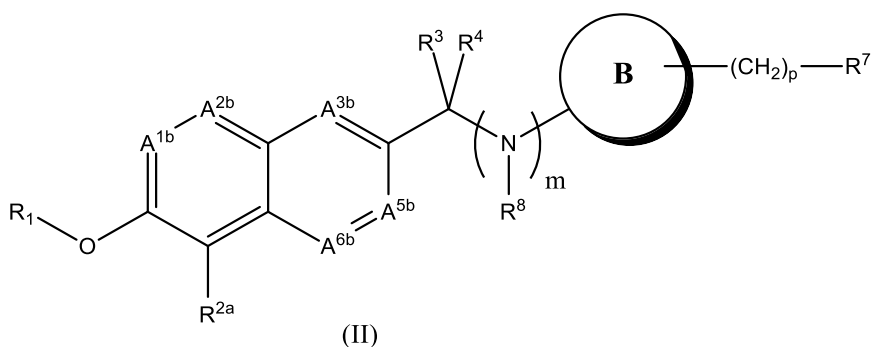


[0049] Em algumas modalidades, m pode ser 0, B pode ser um sistema de anel representado pela fórmula que segue:



[0050] em que B é opcionalmente adicionalmente substituído por oxo, hidróxi, $-NH_2$, $-CONH_2$, ou $-CO_2H$; e R^5 pode ser CO_2H .

[0051] Em algumas modalidades, o composto pode ser representado pela fórmula (II):



[0052] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Na fórmula (II):

[0053] A^{1b} , A^{2b} , A^{3b} , A^{5b} e A^{6b} podem ser CR^{2b} ou N, em que pelo menos dois de A^{1b} , A^{2b} , A^{3b} , A^{5b} e A^{6b} são CR^{2b} ,

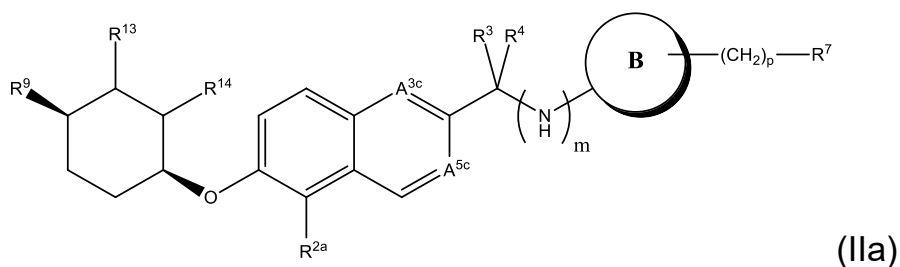
[0054] R^{2a} pode ser um halo, C_{1-6} haloalquila ou ciano, e

[0055] R^{2b} , para cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidroxila, nitro,

ciano, carbóxi, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈halocicloalquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆haloalcóxi, C₃₋₈cicloalcóxi, C₃₋₈halocicloalcóxi, C₁₋₆alcanoíla, amino, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-di-(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alcoxycarbonila, carbamoíla, N-(C₁₋₆alquil)carbamoíla, N,N-di-(C₁₋₆alquil)carbamoíla, C₁₋₆alquilamido, mercapto, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilsulfonila, sulfamoíla, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoíla, N,N-di-(C₁₋₆alquil)sulfamoíla e C₁₋₆alquilsulfonamido.

[0056] Em algumas modalidades, R^{2b}, para cada ocorrência, pode ser independentemente hidrogênio ou um halo.

[0057] Em algumas modalidades, composto pode ser representado pela fórmula (IIa):



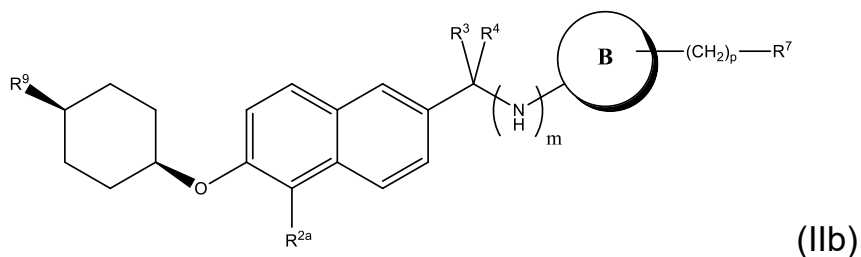
[0058] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Na fórmula (IIa):

[0059] A^{3c} e A^{5c} podem ser N ou CH, contanto que apenas um de A^{3c} ou A^{5c} seja N,

[0060] R⁹ pode ser um halo, uma C₁₋₆alquila ou uma C₁₋₆haloalquila, e

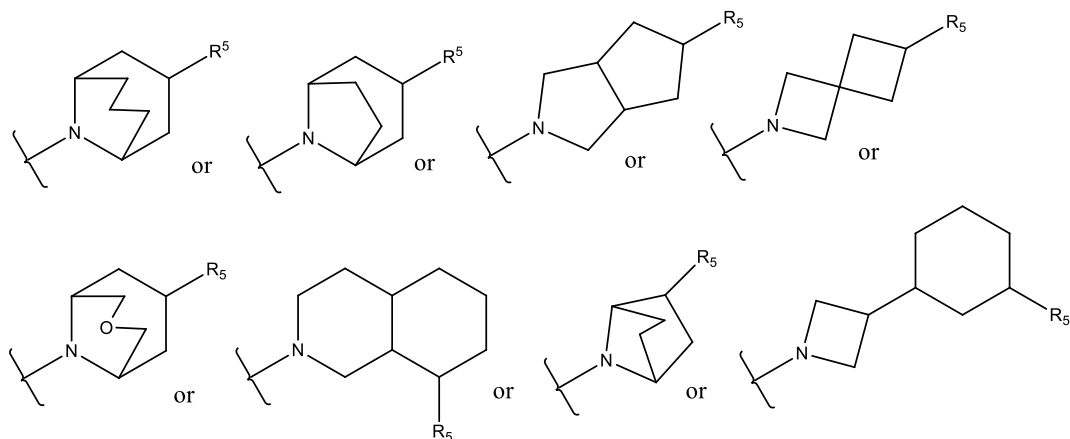
[0061] R¹³ e R¹⁴ podem ser cada um independentemente hidrogênio ou uma C₁₋₆alquila.

[0062] Em algumas modalidades, o composto pode ser representado pela fórmula (IIb):



[0063] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0064] Em algumas modalidades, m pode ser 0, B pode ser um sistema de anel representado pela fórmula que segue:

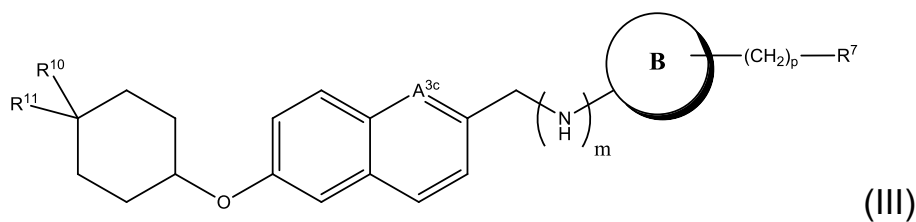


[0065] em que B é opcionalmente substituído adicionalmente por oxo, hidróxi, -NH₂, -CONH₂ ou -CO₂H; e R⁵ pode ser CO₂H.

[0066] Em algumas modalidades, R^{2a} pode ser -Cl, -CF₃ ou -CHF₂.

[0067] Em algumas modalidades, R⁹ pode ser metila, etila, -CF₃ ou *terc*-butila.

[0068] Em algumas modalidades, o composto pode ser representado pela fórmula (III):

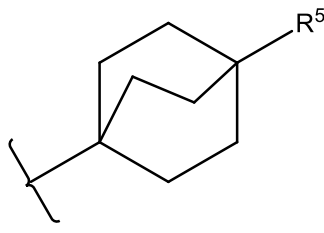


[0069] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Na fórmula (III):

[0070] A^{3c} pode ser N ou CH e R¹⁰ e R¹¹ podem ser cada um independentemente hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, tri-C₁₋₆alquilsilila ou fenila, em que pelo menos um de R¹⁰ ou R¹¹ não é hidrogênio; ou R¹⁰ e R¹¹ junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam uma C₃₋₈espirocicloalquila ou espiroeterocicloalquila de 3 a 8 membros.

[0071] Em algumas modalidades, m pode ser 1, B pode ser um

sistema de anel em ponte representado pela fórmula que segue:



[0072] e R⁵ pode ser CO₂H.

[0073] Em algumas modalidades, X pode ser NH.

[0074] Em algumas modalidades, o composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado do grupo consistindo em:

[0075] ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[0076] ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[0077] ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[0078] ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[0079] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[0080] ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[0081] ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[0082] ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[0083] ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[0084] ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

- [0085] ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0086] ácido 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0087] ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0088] ácido 4-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0089] ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0090] ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0091] ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0092] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0093] ácido 4-(((6-((*cis*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0094] ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0095] ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0096] ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0097] ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0098] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [0099] ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

- [00100] ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00101] ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00102] ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00103] ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00104] ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00105] 4-(((6-(heptilo)xi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato;
- [00106] ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00107] ácido 4-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00108] ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00109] ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00110] ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00111] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00112] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00113] 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina;
- [00114] 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)pirimidina;

- [00115] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperazina;
- [00116] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-3-il)piperazina;
- [00117] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)-1,4-diazepano;
- [00118] 2-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina;
- [00119] 2-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirazina;
- [00120] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-4-il)piperazina;
- [00121] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepano;
- [00122] 4-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina;
- [00123] 4-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidina;
- [00124] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperidina;
- [00125] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina;
- [00126] 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina;
- [00127] 1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina;
- [00128] 1-(piridin-2-il)-4-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperazina;
- [00129] 1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina;
- [00130] 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-((4-(piridin-2-il)piperazin-

1-il)metil)quinolina;

[00131] ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00132] ácido 3-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00133] ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00134] ácido 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00135] ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00136] ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00137] ácido 3-(1-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00138] ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00139] ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00140] ácido 4-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00141] 6-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano;

[00142] ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;

[00143] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00144] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00145] ácido 8-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-

il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00146] ácido 9-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00147] ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

[00148] ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico;

[00149] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;

[00150] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;

[00151] ácido 4-((6-((*trans*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00152] ácido 4-(((6-((*cis*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00153] ácido 4-((6-((*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00154] 4-((6-((*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-1-(hidroximetil)bicyclo[2.2.2]octan-2-ol; e

[00155] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00156] Em algumas modalidades, um composto pode ser selecionado do grupo consistindo em:

[00157] ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00158] ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00159] ácido 3-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-

- hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)amino)espiro[3,5]nonano-1-carboxílico;
- [00160] ácido 3-(4-{[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-propiónico;
- [00161] ácido 3-(4-(metil((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico;
- [00162] ácido 9-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00163] ácido 9-((R)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00164] ácido 9-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00165] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]-nonano-3-carboxílico;
- [00166] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00167] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00168] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 1;
- [00169] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 2;
- [00170] ácido 8-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00171] ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00172] ácido 9-((6-((4,4-difluorciclo-hexil)oxi)-5-

(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00173] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00174] ácido 9-((5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00175] ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00176] ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00177] ácido 9-(((6-(((trans,trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00178] ácido 8-(6-((*cis*-4-Metilciclohexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00179] ácido 9-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00180] ácido 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00181] ácido 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00182] ácido 9-((6-((*cis*-4-metilciclohexil)amino)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00183] ácido 2-(9-Azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-2-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)acético;

[00184] ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00185] ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00186] ácido 4-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-

- hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)carbamoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00187] ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-1-aminoindano-6-carboxílico;
- [00188] ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-6-aminoindol-3-carboxílico;
- [00189] ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico;
- [00190] ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-deca-hidroquinolinaisoquinolina-5-carboxílico;
- [00191] ácido 2-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico;
- [00192] ácido 2-(2-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico;
- [00193] ácido 4-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)aminometil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00194] ácido 4-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00195] ácido 7-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-tricyclo[3.1.1.0]heptano-5-carboxílico;
- [00196] ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-naftaleno-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00197] ácido 3-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico;
- [00198] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-

(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00199] ácido 9-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00200] ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-7-oxa-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00201] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00202] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00203] ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-7-hidróxi-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00204] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;

[00205] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 2;

[00206] ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00207] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00208] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00209] ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00210] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

enantiômero 1;

[00211] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

enantiômero 1;

[00212] ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

enantiômero 1;

[00213] ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

enantiômero 2;

[00214] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

enantiômero 1;

[00215] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

enantiômero 2;

[00216] ácido 9-((6-((*cis*-4-trifluormetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00217] ácido metil 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-(7*R*,9*aR*)-octa-hidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-7-carboxílico;

[00218] ácido 3-(4-{[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-bicyclo[2.2.2]oct-1-il)-carboxílico;

[00219] ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-(7*R*,9*aR*)-octa-hidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-7-carboxílico;

[00220] ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3,3]heptano-6-carboxílico;

[00221] ácido *N*-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-amino-indano-5-carboxílico;

- [00222] ácido 3-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- [00223] ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3,2]hexano-5-carboxílico;
- [00224] ácido N-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-deca-hidroquinolinaisoquinolina-8-carboxílico;
- [00225] ácido 3-((6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;
- [00226] ácido N-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-4-aminobicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
- [00227] ácido N-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-1-aminoadamantano-3-carboxílico;
- [00228] ácido 3-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3,3,0]octano-7-carboxílico;
- [00229] 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-((9*S*,9*aR*)-octa-hidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-9-il)metanol;
- [00230] ácido 8-((6-((4,4-difluorciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00231] ácido 2-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-2-aza-6-oxaespiro[3,4]octano-7-carboxílico;
- [00232] ácido (1*R*,5*S*,7*r*)-3-((2-(4-(trifluormetil)ciclo-hexiloxi)-1-(trifluormetil)naftalen-6-il)metil)-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico;
- [00233] ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-(azetidina-3-il)-ciclo-hexano-1-carboxílico;
- [00234] ácido 8-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00235] ácido 2-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-2-aza-5-oxaespиро[5,4]decano-8-carboxílico;

[00236] ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

enantiômero 1;

[00237] ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

enantiômero 2;

[00238] N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-1-amino-3,5-dimetiladamantano;

[00239] ácido 7-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;

[00240] ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00241] ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aza-7-oxabícciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00242] 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-azabícciclo[3.3.1]nonano;

[00243] ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-hidróxi-9-azabícciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00244] ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-oxo-9-azabícciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00245] ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabícciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00246] ácido 8-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabícciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00247] ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabícciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

enantiômero 1;

[00248] ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-

hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
enantiômero 2;

[00249] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00250] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00251] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00252] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00253] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00254] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00255] ácido 8-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00256] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-cloronaftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00257] ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00258] ácido 8-(1-(5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; e

[00259] ácido 8-((5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00260] Em outro aspecto, uma composição farmacêutica pode incluir um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer

fórmula (I), (IIa), (IIb) ou (III).

[00261] Em outro aspecto, um método de prevenção, tratamento ou redução de sintomas de uma condição mediada por atividade de S1P ou atividade de ATX em um mamífero pode incluir administração ao dito mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer fórmula (I), (IIa), (IIb) ou (III) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00262] Em algumas modalidades, a condição pode ser selecionada do grupo consistindo em esclerose múltipla, uma doença autoimune, um distúrbio inflamatório crônico, asma, uma neuropatia inflamatória, artrite, rejeição de transplante, doença de Crohn, colite ulcerativa, lúpus eritematoso, psoríase, uma lesão por isquemia-reperfusão, um tumor sólido, uma metástase de tumor, uma doença associada com angiogênese, uma doença vascular, uma condição de dor, uma doença viral aguda, uma condição de intestino inflamatório, diabetes insulino-dependente, diabetes não insulino-dependente, uma fibrose do pulmão ou um mal do pulmão em um mamífero.

[00263] Em algumas modalidades, a condição pode ser esclerose múltipla.

[00264] Em algumas modalidades, a condição pode ser artrite reumatoide.

[00265] Em algumas modalidades, o método pode incluir administração ao mamífero de uma quantidade eficaz de um ou mais fármacos selecionados do grupo consistindo em: um corticosteroide, um broncodilatador, um antiasmático, um anti-inflamatório, um anti-reumático, um imunossupressor, um antimetabolito, um agente de imunomodulação, um antipsoriático e um antidiabético.

[00266] Em outro aspecto, um método de prevenção, tratamento ou redução de dor crônica em um mamífero pode incluir compreender administração ao dito mamífero de uma quantidade eficaz de um

composto de acordo com qualquer fórmula (I), (IIa), (IIb) ou (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00267] Em algumas modalidades, a dor crônica pode ser dor inflamatória.

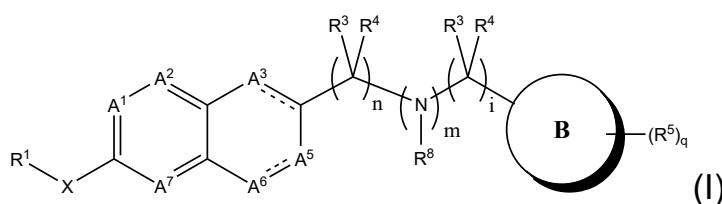
[00268] Em algumas modalidades, a dor crônica pode ser dor neuropática.

[00269] Outras características e vantagens se tornarão aparentes a partir da descrição detalhada que segue de várias modalidades e também das reivindicações apensas.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[00270] Os compostos revelados podem ser agentes de modulação de S1P e/ou agentes de modulação de ATX. Em outras palavras, os compostos revelados podem ter atividade como agonistas de receptor ou antagonistas de receptor em um ou mais receptores de S1P ou como um agente de modulação de ATX. Em particular, os compostos podem ser antagonistas de S1P4 ou inibidores de ATX. Um dado composto pode ser um agente de modulação de S1P com pouca ou substancialmente nenhuma atividade em ATX ou pode ser um agente de modulação de ATX com pouca ou substancialmente nenhuma atividade em S1P ou, em alguns casos, pode ser simultaneamente um agente de modulação de S1P e um agente de modulação de ATX. Preferivelmente, um dado composto é ou um agente de modulação de S1P com pouca ou substancialmente nenhuma atividade em ATX; ou é um agente de modulação de ATX com pouca ou substancialmente nenhuma atividade em S1P.

[00271] Um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser representado pela fórmula (I):



[00272] Na fórmula (I), X pode ser O, S(O)_r, NR¹², C(O) ou CH₂, em que r é 0, 1, ou 2; A¹, A² e A⁷ podem ser cada um independentemente CR² ou N; A³, A⁵ e A⁶ podem ser cada um independentemente CR², C(R²)₂, N ou NR¹⁹, em que pelo menos três de A¹, A², A³, A⁵, A⁶ e A⁷ são CR² ou C(R²)₂.

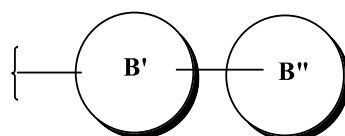
[00273] "-----" pode indicar uma ligação dupla ou uma ligação simples.

[00274] R¹ pode ser uma C₆₋₂₀alquila, uma C₃₋₁₄carbociclila, uma heterociclila de 3 a 15 membros, uma C₆₋₁₀arila ou uma heteroarila de cinco a 14 membros, em que R¹ pode ser opcionalmente substituído com de um a seis R⁶ independentemente selecionados.

[00275] R², para cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidroxila, nitro, ciano, carbóxi, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈halocicloalquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆haloalcóxi, C₃₋₈cicloalcóxi, C₃₋₈halocicloalcóxi, C₁₋₆alcanoíla, amino, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-di-(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alcoxycarbonila, C₁₋₆alcanoilóxi, carbamoíla, N-(C₁₋₆alquil)carbamoíla, N,N-di-(C₁₋₆alquil)carbamoíla, C₁₋₆alquilamido, mercapto, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilsulfonila, sulfamoíla, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoíla, N,N-di-(C₁₋₆alquil)sulfamoíla e C₁₋₆alquilsulfonamido.

[00276] Cada R³ e R⁴ pode ser independentemente cada um hidrogênio, um carbóxi, C₁₋₆ alquila ou uma C₂₋₆ alquenila; ou R³ e R⁴ juto com o carbono ao qual eles estão ligados podem ser -C(=O)-, uma C₃₋₈espirocicloalquila ou uma espiroeterocicloalquila de 3 a 8 membros.

[00277] B pode ser um sistema de anel fundido, um sistema de anel em ponte, um sistema de anel espiro ou uma combinação dos mesmos; ou B pode ser um sistema de anel representado pela fórmula que segue:

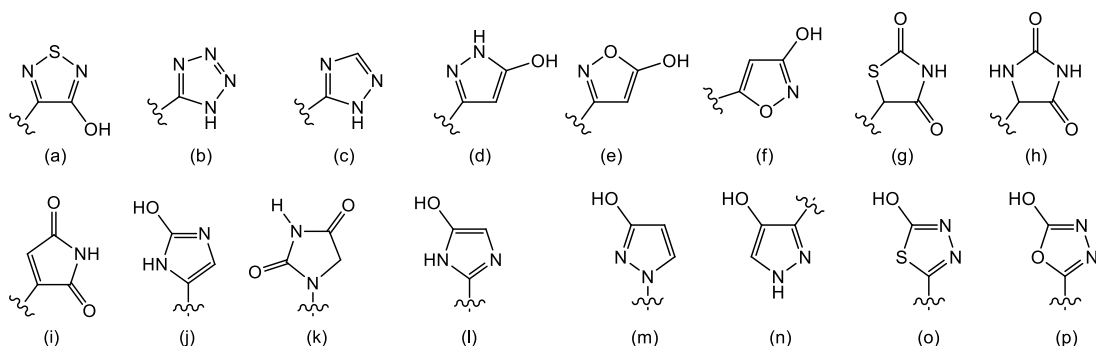


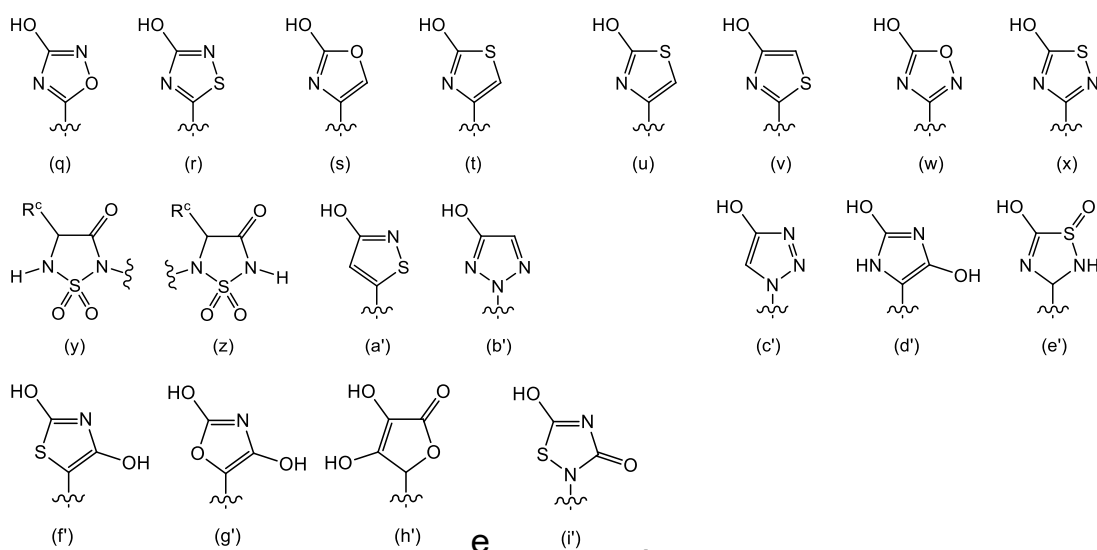
[00278] em que B' e B" podem ser cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C₃-C₈carbociclila monocíclica, uma heterociclila de 2 a 8 membros monocíclica, fenila ou uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que a heterociclila e a heteroarila compreendem 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, S ou O; contanto que quando B for um sistema de anel fundido ele não se 1H-benzo[d][1,2,3]triazol.

[00279] R⁵, para cada ocorrência, pode ser independentemente hidroxila, halo, C₁₋₆alquila ou -(CR¹⁷R¹⁸)_p-R⁷; ou dois R⁵ no mesmo átomo de carbono podem ser =O.

[00280] R⁶, para cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆haloalquila, C₃₋₈cicloalquila, C₆₋₁₀arila, C₁₋₆alcoxi-C₁₋₆alquila e tri-(C₁₋₆alquil)silila; ou dois R⁶ que são ligados ao mesmo átomo de carbono podem formar C₃₋₈espirocicloalquila ou espiroeterocicloalquila de 3 a 8 membros.

[00281] R⁷ pode ser -OH, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁵)-S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂OR¹⁵, -C(O)NHC(O)R¹⁵, Si(O)OH, -B(OH)₂, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹⁵)₂, -O-P(O)(OR¹⁵)₂, -P(O)(OR¹⁵)₂, -CN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁵, -C(O)NHS(O)₂R¹⁵, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -N(R²⁰)₂, ou uma heteroarila ou uma heterociclila selecionada do grupo consistindo nas fórmulas (a)-(i'):





[00282] R^8 , R^{12} , R^{19} e R^{20} podem ser cada um independentemente hidrogênio ou a C_{1-6} alquila.

[00283] R^{15} para cada ocorrência pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, C_{6-10} arila, uma heteroarila de 5 a 4 membros e uma heterociclila de 3 a 15 membros; em que a heteroarila ou heterociclila pode compreender de a partir de 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, ou S; e em que R^{15} pode ser opcionalmente substituído com de a partir de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquila, ciano, nitro, hidroxila, amino, N-(C_{1-4} alquil)amino, N,N-di-(C_{1-4} alquil)amino, carbamoíla, N-(C_{1-4} alquil)carbamoíla, N,N-di-(C_{1-4} alquil)carbamoíla, C_{1-4} alquilamido, C_{1-4} alquilsulfonila, C_{1-4} alquilsulfonamido, sulfamoíla, N-(C_{1-4} alquil)sulfamoíla, e N,N-(C_{1-4} dialquil)-sulfamoíla.

[00284] R^{16} pode ser R^{15} ; ou dois R^{16} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar uma heteroarila de 5 a 14 membros ou uma heterociclila de 3 a 15 membros, em que a heteroarila ou heterociclila pode compreender de a partir de 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, ou S; e em que a heteroarila ou heterociclila pode ser opcionalmente substituída com de a partir de 1

a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, C₁₋₄alcóxi, C₁₋₄alquila, ciano, nitro, hidroxila, amino, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-di-(C₁₋₄alquil)amino, carbamoíla, N-(C₁₋₄alquil)carbamoíla, N,N-di-(C₁₋₄alquil)carbamoíla, C₁₋₄alquilamido, C₁₋₄alquilsulfonila, C₁₋₄alquilsulfonamido, sulfamoíla, N-C₁₋₄alquilsulfamoíla e N,N-(C₁₋₄dialquil)-sulfamoíla.

[00285] R¹⁷ e R¹⁸, para cada ocorrência, podem ser cada um independentemente hidrogênio, um halo ou uma C₁₋₄haloalquila.

[00286] R^c é hidrogênio ou uma C₁₋₄alquila.

[00287] i pode ser um inteiro de a partir de 0 a 6.

[00288] n pode ser 0 ou um inteiro de a partir de 1 a 6, contanto que quando n for 0, então m seja 1, q seja 0 e R¹ seja uma C₃₋₁₄carbociclila que é opcionalmente substituída com de a partir de um a seis R⁶.

[00289] m pode ser 0 ou 1, contanto que quando m for 0, B compreenda pelo menos um nitrogênio.

[00290] p pode ser 0 ou um inteiro de 1 a 6.

[00291] q pode ser 0, 1, 2, 3 ou 4.

[00292] O composto de fórmula não é

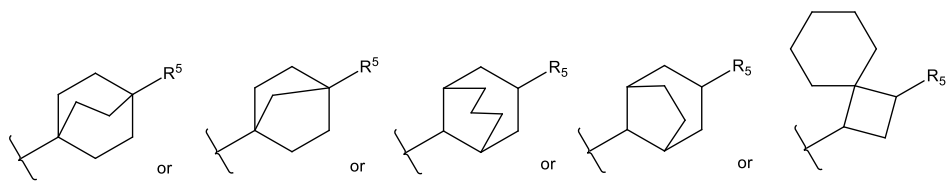
[00293] ácido 2-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il)metil)octa-hidrociclopenta[c]pirrol- 3a-carboxílico ou 6-fenóxi-2-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ol.

[00294] Em algumas modalidades, B pode ser selecionado do grupo consistindo em 9-azabicyclo[3.3.1]nonanila, 8-azabicyclo[3.2.1]octanila, deca-hidroisoquinolinila, 2-azaespiro[3,3]heptanila, bicyclo[3.2.1]octanila, 5-azaespiro[2,3]hexanila, 3-ciclo-hexilazetidínila, bicyclo[2.2.1]heptanila, adamantila, 6-oxa-9-azaespiro[4,5]decanila, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanila, 6-oxa-2-azaespiro[3,4]octanila, 4-(1H-imidazol-4-il)piperidinila, octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazinila, 2,3-di-hidro-1H-indenila, (1R,5S)-bicyclo[3.1.0]hexanila, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanila, 1-(piridin-4-il)piperazinila, 1-(piridin-2-

il)piperazinila, 1-(piridin-3-il)piperazinila, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanila, 4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-ila, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanila, 4-(piridin-2-il)piperidin-1-ila, 4-fenilpiperazin-1-ila, 4-fenilpiperidin-1-ila, 4-(pirazin-2-il)piperazin-1-ila, 4-(piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-ila, 4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-ila, 4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-ila, 2,7-diazaespiro[3,5]nonanila, 3-fenilazetidinila, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanila, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanila, 2,8-diazaespiro[4,5]decanila, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanila, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanila, espiro[3,5]nonanila e tricyclo[2,2,1,0^{2,6}]heptanila.

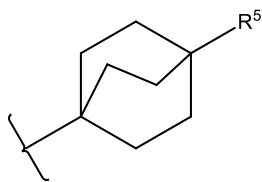
[00295] B pode ser um sistema de anela em ponte.

[00296] Em algumas modalidades, m pode ser 1; B pode ser um sistema de anel representado pela fórmula que segue:

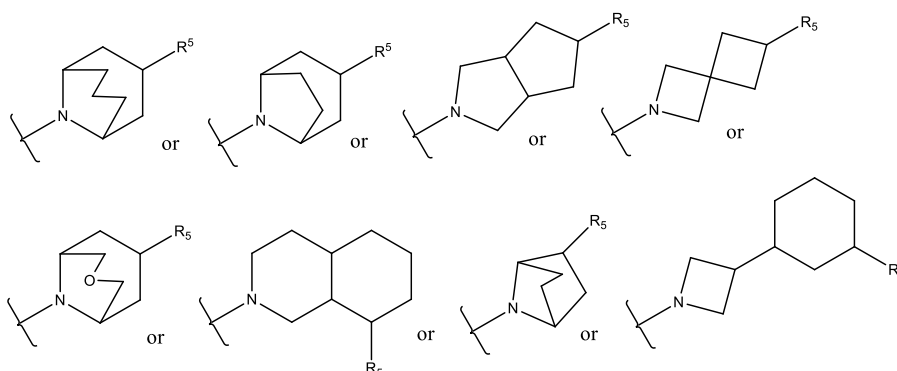


e R⁵ pode ser CO₂H.

[00297] B pode ser um sistema de anel em ponte representado pela fórmula que segue:



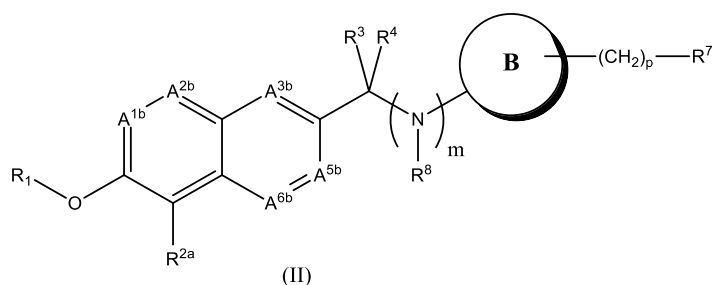
[00298] Em algumas modalidades, m pode ser 0; B pode ser um sistema de anel representado pela fórmula que segue:



[00299] em que B é opcionalmente substituído mais por oxo, hidróxi, -NH₂, -CONH₂ ou -CO₂H; e R⁵ pode ser CO₂H.

[00300] B pode ser um sistema de anel em ponte selecionado de 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano substituído com R⁵ na posição 3; e 8-aza-biciclo[3.2.1]octano substituído com R⁵ na posição 3.

[00301] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser representado pela fórmula (II):



[00302] Na fórmula (II), A^{1b}, A^{2b}, A^{3b}, A^{5b} e A^{6b} podem ser CR^{2b} ou N, em que pelo menos dois de A^{1b}, A^{2b}, A^{3b}, A^{5b} e A^{6b} podem ser CR^{2b}.

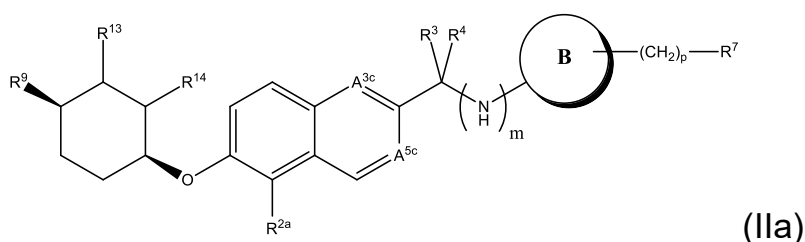
[00303] R^{2a} pode ser um halo, C₁₋₆haloalquila ou ciano.

[00304] R^{2b}, para cada ocorrência, pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halo, hidroxila, nitro, ciano, carbóxi, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈halocicloalquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆haloalcóxi, C₃₋₈cicloalcóxi, C₃₋₈halocicloalcóxi, C₁₋₆alcanoíla, amino, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-di-(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alcoxycarbonila, carbamoíla, N-(C₁₋₆alquil)carbamoíla, N,N-di-(C₁₋₆alquil)carbamoíla, C₁₋₆alquilamido, mercapto, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilsulfonila, sulfamoíla, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoíla, N,N-di-(C₁₋

6alquil)sulfamoíla e C₁₋₆alquilsulfonamido.

[00305] Em algumas modalidades de fórmula (II), R^{2b}, para cada ocorrência, pode ser independentemente hidrogênio ou um halo.

[00306] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser representado pela fórmula (IIa):

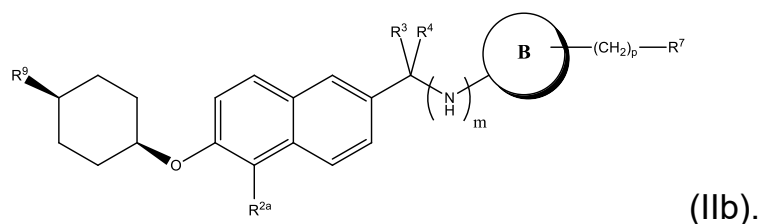


[00307] Na fórmula (IIa), A^{3c} e A^{5c} podem ser N ou CH, contanto que apenas um de A^{3c} ou A^{5c} seja N.

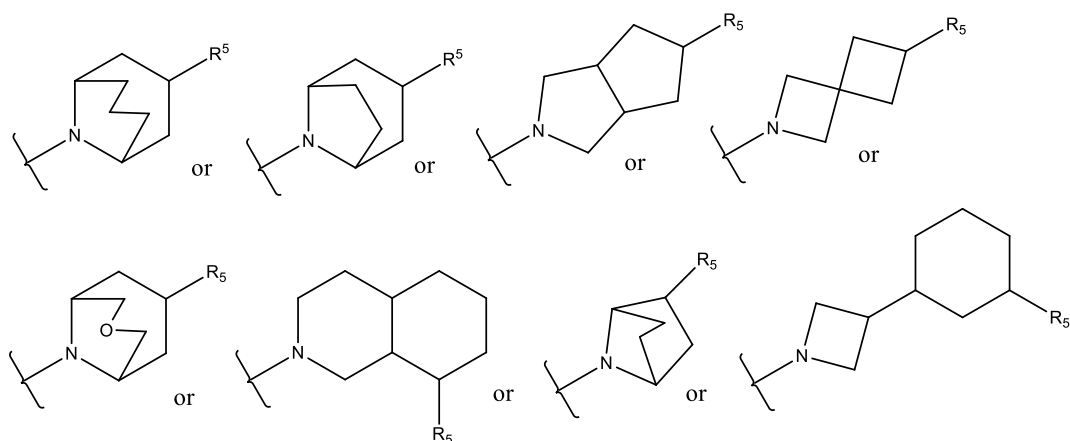
[00308] R⁹ pode ser um halo, uma C₁₋₆alquila ou uma C₁₋₆haloalquila.

[00309] R¹³ e R¹⁴ podem ser cada um independentemente hidrogênio ou a C₁₋₆alquila.

[00310] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser representado pela fórmula (IIb):



[00311] Em algumas modalidades, para um composto de fórmula (II), (IIa) ou (IIb), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, m pode ser 0; B pode ser um sistema de anel representado pela fórmula que segue:



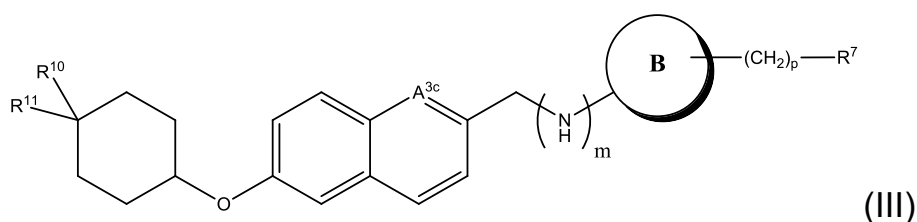
[00312] em que B é opcionalmente substituído mais por oxo, hidróxi, -NH₂, -CONH₂, ou -CO₂H; e R⁵ pode ser CO₂H.

[00313] Em algumas modalidades, para um composto de fórmula (II), (IIa) ou (IIb), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, B pode ser um sistema de anel em ponte selecionado de 9-azabicyclo[3.3.1]nonano substituído com R⁵ na posição 3; e 8-azabicyclo[3.2.1]octano substituído com R⁵ na posição.

[00314] Em algumas modalidades, para um composto de fórmula (II), (IIa) ou (IIb), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{2a} pode ser -Cl, -CF₃ ou -CHF₂.

[00315] Em algumas modalidades, para um composto de fórmula (IIb), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R⁹ pode ser metila, etila, -CF₃ ou *terc*-butila.

[00316] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser representado pela fórmula (III):

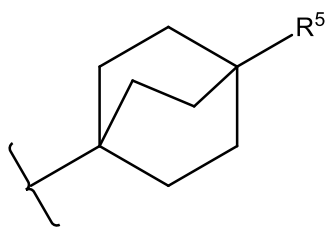


[00317] Na fórmula (III), A^{3c} pode ser N ou CH.

[00318] R¹⁰ e R¹¹ podem ser cada um independentemente hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, tri-C₁₋₆alquilsilila, ou fenila, em

que pelo menos um de R^{10} ou R^{11} não é hidrogênio; ou R^{10} e R^{11} junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados podem formar uma C_{3-8} espirocicloalquila ou espiroeterocicloalquila de 3 a 8 membros.

[00319] Em algumas modalidades, para um composto de fórmula (III), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, m pode ser 1; B pode ser um sistema de anel em ponte representado pela fórmula que segue:



[00320] e R^5 pode ser CO_2H .

[00321] Um composto pode ser selecionado do grupo consistindo em:

[00322] ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00323] ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00324] ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00325] ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00326] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00327] ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00328] ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00329] ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

- [00330] ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00331] ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00332] ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00333] ácido 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00334] ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00335] ácido 4 -(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00336] ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00337] ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00338] ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00339] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00340] ácido 4-(((6-((*cis*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00341] ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00342] ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00343] ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00344] ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

- [00345] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00346] ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00347] ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00348] ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00349] ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00350] ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00351] ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00352] 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato;
- [00353] ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00354] ácido 4-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00355] ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00356] ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00357] ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00358] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00359] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

- [00360] 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina;
- [00361] 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)pirimidina;
- [00362] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperazina;
- [00363] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-3-il)piperazina;
- [00364] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)-1,4-diazepano;
- [00365] 2-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina;
- [00366] 2-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirazina;
- [00367] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-4-il)piperazina;
- [00368] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepano;
- [00369] 4-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina;
- [00370] 4-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidina;
- [00371] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperidina;
- [00372] 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina;
- [00373] 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina;
- [00374] 1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina;

- [00375] 1-(piridin-2-il)-4-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperazina;
- [00376] 1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina;
- [00377] 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)quinolina;
- [00378] ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00379] ácido 3-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00380] ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00381] ácido 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00382] ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00383] ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00384] ácido 3-(1-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00385] ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00386] ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00387] ácido 4-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
- [00388] 6-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano;
- [00389] ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- [00390] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-

il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00391] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00392] ácido 8-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00393] ácido 9-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00394] ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

[00395] ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico;

[00396] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;

[00397] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;

[00398] ácido 4-((6-((*trans*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00399] ácido 4-(((6-((*cis*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00400] ácido 4-((6-((*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00401] 4-((6-((*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-1-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol; e

[00402] ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00403] Um composto pode ser selecionado do grupo consistindo em:

[00404] ácido 9-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-

azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00405] ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00406] ácido 3-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)amino)espiro[3,5]nonano-1-carboxílico;

[00407] ácido 3-(4-{[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-bicyclo[2.2.2]oct-1-il)-propiónico;

[00408] ácido 3-(4-(metil((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico;

[00409] ácido 9-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00410] ácido 9-((R)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00411] ácido 9-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00412] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]-nonano-3-carboxílico;

[00413] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00414] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00415] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 1;

[00416] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 2;

[00417] ácido 8-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-

- (trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 [00418] ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 [00419] ácido 9-((6-((4,4-difluorciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 [00420] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 [00421] ácido 9-((5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 [00422] ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 [00423] ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 [00424] ácido 9-((6-(((*trans,trans*)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 [00425] ácido 8-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 [00426] ácido 9-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 [00427] ácido 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 [00428] ácido 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 [00429] ácido 9-((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 [00430] ácido 2-(9-Azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-2-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)acético;
 [00431] ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-

il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00432] ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00433] ácido 4-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)carbamoil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00434] ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-1-aminoindano-6-carboxílico;

[00435] ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-6-aminoindol-3-carboxílico;

[00436] ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico;

[00437] ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-deca-hidroquinolinaisoquinolina-5-carboxílico;

[00438] ácido 2-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico;

[00439] ácido 2-(2-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico;

[00440] ácido 4-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)aminometil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00441] ácido 4-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00442] ácido 7-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-triciclo[3.1.1.0]heptano-5-carboxílico;

[00443] ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-naftaleno-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

- [00444] ácido 3-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico;
- [00445] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00446] ácido 9-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00447] ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-7-oxa-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00448] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00449] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00450] ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-7-hidróxi-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00451] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
enantiômero 1;
- [00452] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
enantiômero 2;
- [00453] ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00454] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00455] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

- [00456] ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00457] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;
- [00458] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;
- [00459] ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 1;
- [00460] ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 2;
- [00461] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;
- [00462] ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 2;
- [00463] ácido 9-((6-((*cis*-4-trifluormetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00464] ácido metil 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-(7*R*,9*aR*)-octa-hidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-7-carboxílico;
- [00465] ácido 3-(4-{[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-bicyclo[2.2.2]oct-1-il)-carboxílico;
- [00466] ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-(7*R*,9*aR*)-octa-hidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-7-carboxílico;

- [00467] ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3,3]heptano-6-carboxílico;
- [00468] ácido N-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-amino-indano-5-carboxílico;
- [00469] ácido 3-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- [00470] ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3,2]hexano-5-carboxílico;
- [00471] ácido N-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-deca-hidroquinolinaisoquinolina-8-carboxílico;
- [00472] ácido 3-((6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;
- [00473] ácido N-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-4-aminobicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
- [00474] ácido N-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-1-aminoadamantano-3-carboxílico;
- [00475] ácido 3-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3,3,0]octano-7-carboxílico;
- [00476] 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-((9*S*,9*aR*)-octa-hidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-9-il)metanol;
- [00477] ácido 8-((6-((4,4-difluorciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00478] ácido 2-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-2-aza-6-oxaespiro[3,4]octano-7-carboxílico;
- [00479] ácido (1*R*,5*S*,7*r*)-3-((2-(4-(trifluormetil)ciclo-hexiloxi)-1-(trifluormetil)naftalen-6-il)metil)-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico;

- [00480] ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-(azetidina-3-il)-ciclo-hexano -1-carboxílico;
- [00481] ácido 8-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00482] ácido 2-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-2-aza-5-oxaespiro[5,4]decano-8-carboxílico;
- [00483] ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- enantiômero 1;
- [00484] ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- enantiômero 2;
- [00485] N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-1-amino-3,5-dimetiladamantano;
- [00486] ácido 7-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- [00487] ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aminobicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00488] ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aza-7-oxabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00489] 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano;
- [00490] ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-hidróxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00491] ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00492] ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00493] ácido 8-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

- [00494] ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;
- [00495] ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 2;
- [00496] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00497] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00498] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00499] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00500] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00501] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00502] ácido 8-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00503] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-cloronaftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00504] ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00505] ácido 8-(1-(5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; e
- [00506] ácido 8-((5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00507] O termo "sistema de anel fundido, conforme aqui usado, é um sistema de anel que tem dois ou três anéis (preferivelmente dois anéis) independentemente selecionados de anéis carbociclila, heterociclila, arila ou heteroarila que compartilham um lado. Um sistema de anel fundido pode ter de a partir de 4-15 membros no anel, preferivelmente de a partir de 5-10 membros no anel. Exemplos de sistemas de anel fundido incluem octa-hidroisoquinolin-2(1H)-ila, 2,3-dihidro-1H-indenila, octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazinila e deca-hidroisoquinolinila).

[00508] O termo "sistema de anel em ponte", conforme aqui usado, é um sistema de anel que tem um anel carbociclila ou heterociclila em que dois átomos não adjacentes do anel estão conectados (em ponte) por um ou mais (preferivelmente de um a três) átomos selecionados de C, N, O ou S. Um sistema de anel em ponte pode ter mais de uma ponte dentro do sistema de anel (por exemplo, adamantila). Um sistema de anel em ponte pode ter de a partir de 6-10 membros no anel, preferivelmente de a partir de 7-10 membros no anel. Exemplos de sistemas de anel em ponte incluem adamantila, 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ila, 8-azabicyclo[3.2.1]octanila, bicyclo[2.2.2]octanila, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanila, bicyclo[2.2.1]heptanila, (1R,5S)-bicyclo[3.2.1]octanila, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanila e bicyclo[2.2.1]heptanila. Mais preferivelmente, o sistema de anel em ponte é selecionado do grupo consistindo em 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ila, 8-azabicyclo[3.2.1]octanila e bicyclo[2.2.2]octanila.

[00509] O termo "sistema de anel espiro", conforme aqui usado, é um sistema de anel que tem dois anéis cada um deles é independentemente selecionado de uma carbociclila ou uma heterociclila, em que as estruturas de dois anéis têm um átomo em

comum. Sistemas de anel espiro têm de a partir de 5 a 14 membros no anel. Exemplos de sistemas de anel espiro incluem 2-azaespiro[3,3]heptanila, espiropentanila, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanila, 2,7-diazaespiro[3,5]nonanila, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanila, 6-oxa-9-azaespiro[4,5]decanila, 6-oxa-2-azaespiro[3,4]octanila, 5-azaespiro[2,3]hexanila e 2,8-diazaespiro[4,5]decanila.

[00510] Conforme aqui usado, o termo "alquila" se refere a uma poção hidrocarboneto ramificada ou não ramificada totalmente saturada. Preferivelmente a alquila compreende 1 a 20 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono. Em algumas modalidades, uma alquila compreende de a partir de 6 a 20 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquila incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, 3-metil-hexila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, n-heptila, n-octila, n-nonila ou n-decila.

[00511] "Alquilenos" se refere a um grupo alquila divalente. Exemplos de grupos alquilenos incluem metileno, etileno, propileno, n-butileno e similar. O alquilenos está ligado ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo radical através de uma ligação simples. Os pontos de ligação do alquilenos ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos dentro da cadeia de carbono.

[00512] Conforme aqui usado, o termo "haloalquila" se refere a uma alquila, conforme aqui definido, que é substituída por um ou mais grupos conforme aqui definido. Preferivelmente a haloalquila pode ser monoaloalquila, dialoalquila ou polialoalquila incluindo peraloalquila. Uma monoaloalquila pode ter substituinte iodo, bromo, cloro ou flúor. Grupos dialoalquila e polialoalquila podem ser substituídos com dois ou

mais dos mesmos átomos de halo ou uma combinação de diferentes grupos halo. Exemplos não limitantes de haloalquila incluem fluormetila, difluormetila, trifluormetila, clorometila, diclorometila, triclorometila, pentafluoretila, heptafluoretila, difluorclorometila, diclorofluormetila, difluoretila, difluorpropila, dicloroetila e dicloropropila. Uma peraloalquila se refere a uma alquila tendo todos os átomos de hidrogênio substituídos com átomos de halo. Grupos haloalquila preferidos são trifluormetila e difluormetila.

[00513] "Halogênio" ou "halo" pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00514] Conforme aqui usado, o termo "alcóxi" se refere à alquila-O, em que alquila é definida acima. Exemplos representativos de alcóxi incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, 2-propóxi, butóxi, terc-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, ciclopropilóxi-, ciclo-hexilóxi e similar. Preferivelmente, grupos alcóxi têm cerca de 1-6 átomos de carbono, mais preferivelmente cerca de 1-4 átomos de carbono.

[00515] Conforme aqui usado, o termo "haloalcóxi" se refere à haloalquila-O, em que haloalquila é definida acima. Exemplo representativo de grupos haloalcóxi são trifluormetóxi, difluormetóxi e 1,2-dicloroetóxi. Preferivelmente, grupos haloalcóxi têm cerca de 1-6 átomos de carbono, mais preferivelmente cerca de 1-4 átomos de carbono.

[00516] Conforme aqui usado, o termo "alquiltio" se refere à alquila-S, em que alquila é acima definido.

[00517] Conforme aqui usado, o termo "carbociclila" se refere a grupos hidrocarboneto monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos saturados ou parcialmente insaturados (mas não aromáticos) de 3-14 átomos de carbono, preferivelmente 3-9, ou mais preferivelmente 3-8 átomos de carbono. Carbociclilas incluem sistemas de anel fundido ou em ponte. O termo "carbociclila" compreende grupos cicloalquila. O termo "cicloalquila" se refere a grupos hidrocarboneto monocíclicos, bicíclicos

ou tricíclicos completamente saturados de 3-12 átomos de carbono, preferivelmente 3-9, ou mais preferivelmente 3-8 átomos de carbono. Grupos carbociclila monocíclicos exemplares incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila ou ciclo-hexenila. Grupos carbociclila bicíclicos exemplares incluem bornila, deca-hidronaftila, biciclo[2,1,1]hexila, biciclo[2.2.1]heptila, biciclo[2.2.1]heptenila, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptila, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptila ou biciclo[2.2.2]octila. Grupos carbociclila tricíclicos exemplares incluem adamantila.

[00518] Conforme aqui usado, o termo "halocicloalquila" se refere a uma cicloalquila, conforme aqui definido, que é substituída por um ou mais grupos halo conforme aqui definido, preferivelmente a halocicloalquila pode ser monoalocicloalquila, dialocicloalquila ou polialocicloalquila incluindo peralocicloalquila. Uma monoalocicloalquila pode ter um substituinte iodo, bromo, cloro ou flúor. Grupos dialocicloalquila e polialocicloalquila podem ser substituídos com dois ou mais dos mesmos átomos de halo ou uma combinação de grupos halo diferentes.

[00519] Conforme aqui usado, o termo "cicloalcóxi" se refere à cicloalquil-O-, em que cicloalquila é definida acima.

[00520] Conforme aqui usado, o termo "halocicloalcóxi" se refere à halocicloalquil-O-, em que halocicloalquila é definida acima.

[00521] O termo "espirocicloalquila" conforme aqui usado é uma cicloalquila que tem um átomo no anel em comum com o grupo ao qual é ligada. Grupos espirocicloalquila podem ter de a partir de 3 a 14 membros no anel. Em uma modalidade preferida, a espirocicloalquila tem de a partir de 3 a 8 átomos de carbono no anel e é monocíclica.

[00522] O termo "arila" se refere a grupos hidrocarboneto aromáticos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos tendo de a partir de 6 a 14 átomos

de carbono na porção de anel. Em uma modalidade, o termo arila se refere a grupos hidrocarboneto aromáticos monocíclicos e bicíclicos tendo de a partir de 6 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de grupos arila incluem fenila, naftila, fluorenila e antracenila.

[00523] O termo "arila" também se refere a um grupo bicíclico ou tricíclico em que pelo menos um anel é aromático e é fundido a um ou dois anel(éis) hidrocarboneto não aromático. Exemplos não limitantes incluem tetra-hidronaftaleno, di-hidronaftaleno e indanila.

[00524] Conforme aqui usado, o termo "heterociclila" se refere a um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico não aromático, saturado ou insaturado, que tem de a partir de 3 a 15 membros no anel pelo menos um dos quais é um heteroátomo, e até 10 dos quais podem ser heteroátomos, em que os heteroátomos são independentemente selecionados de O, S e N, e em que N e S podem ser opcionalmente oxidados para vários estados de oxidação. Em uma modalidade, uma heterociclila é um monocíclico de 3-8 membros. Em outra modalidade, uma heterociclila é um bicíclico de 6-12 membros. Em ainda outra modalidade, uma heterociclila é um sistema de anel tricíclico de 10-15 membros. O grupo heterociclila pode ser ligado em um heteroátomo ou um átomo de carbono, heterociclilas incluem sistemas de anel fundido ou em ponte. O termo "heterociclila" compreende grupos heterocicloalquila. O termo "heterocicloalquila" se refere a heterociclila monocíclica, bicíclica ou tricíclica completamente saturada compreendendo 3-15 membros no anel, pelo menos uma das quais é um heteroátomo e até 10 dos quais podem ser heteroátomos, em que os heteroátomos são independentemente selecionados de O, S e N, e onde N e S podem ser opcionalmente oxidados para vários estados de oxidação. Exemplos de heterociclilas incluem di-hidrofuranila, [1,3]dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, piperazinila, 1,3-dioxolano,

imidazolidinila, imidazolinila, pirrolidina, di-hidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditianila, oxatianila, tiomorfolinila, oxiranila, aziridinila, oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofurana, pirrolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, azepinila, oxapinila, oxazepinila e diazepinila.

[00525] O termo "espiroeterocicloalquila" conforme aqui usado é uma heterocicloalquila que tem um átomo no anel em comum com o grupo ao qual é ligada. Grupos espiroeterocicloalquila podem ter de a partir de 3 a 15 membros no anel. Em uma modalidade preferida, a espiroeterocicloalquila tem de 3 a 8 átomos no anel selecionados de carbono, nitrogênio, enxofre e oxigênio e é monocíclica.

[00526] Conforme aqui usado, o termo "heteroarila" se refere a um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico de 5-14 membros, tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S, em que N e S podem ser opcionalmente oxidados para vários estados de oxidação e em que pelo menos um anel no sistema de anel é aromático. Em uma modalidade, a heteroarila é monocíclica e tem 5 ou 6 membros no anel. Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos incluem piridila, tienila, furanila, pirrolila, pirazolila, imidazoila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila e tetrazolila. Em outra modalidade, a heteroarila é bicíclica e tem de a partir de 8 a 10 membros no anel. Exemplos de grupos heteroarila bicíclicos incluem indolila, benzofuranila, quinolila, soquinolila, indazolila, indolinila, isoindolila, indolizina, benzimidazolila, quinolinila, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolina e 6,7-di-hidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina.

[00527] Um amino é um grupo tendo a fórmula NH_2 -. O termo N-alquilamino é um grupo amino em que um dos átomos de hidrogênio é substituído com um grupo alquila. O termo N,N-dialquilamino é um grupo amino em que cada átomo de hidrogênio é substituído com um grupo alquila que pode ser igual ou diferente.

[00528] O termo "alcanoíla" se refere à alquil-C(O)- em que a alquila é conforme acima definido.

[00529] O termo "alcoxicarbonila" se refere a alcóxi-C(O)- , em que o grupo alcóxi é conforme acima definido.

[00530] O termo "alcanoilóxi" se refere a alquil-C(O)O- , em que a alquila é conforme acima definido.

[00531] A carbamoíla é um grupo tendo a fórmula $\text{NH}_2\text{C(O)-}$. O termo N-alquilcarbamoíla é um grupo carbamoíla em que um dos átomos de hidrogênio é substituído com um grupo alquila. O termo N,N-dialquilcarbamoíla é um grupo carbamoíla em que cada átomo de hidrogênio é substituído com um grupo alquila que pode ser igual ou diferente.

[00532] O termo "alquilamido" se refere a um grupo tendo a fórmula alquil-C(O)-NH- . Conforme aqui usado, o termo "alquilsulfonila" se refere a um grupo tendo a fórmula alquil-SO_2- .

[00533] Uma sulfamoíla é um grupo tendo a fórmula $\text{NH}_2\text{S(O)}_2-$. O termo N-alquilsulfamoíla é um grupo sulfamoíla em que um dos átomos de hidrogênio é substituído com um grupo alquila. O termo N,N-dialquilsulfamoíla é um grupo sulfamoíla em que cada átomo de hidrogênio é substituído com um grupo alquila que pode ser igual ou diferente.

[00534] O termo "alquilsulfonamido" se refere a um grupo tendo a fórmula $\text{alquil-S(O)}_2\text{-NH-}$.

[00535] O termo "trialquilsilila" se refere a $(\text{alquil})_3\text{-Si-}$, em que cada um dos grupos alquila pode ser igual ou diferente.

[00536] O número de átomos de carbono em um grupo é aqui especificado pelo prefixo " C_{x-xx} ", em que x e xx são inteiros. Por exemplo, " $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila" é um grupo alquila que tem de a partir de 1 a 4 átomos de carbono; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi é um grupo alcóxi tendo de a partir de 1 a 6 átomos de carbono; $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila é um grupo arila que tem de a

partir de 6 a 10 átomos de carbono; C₁₋₄haloalquila é um grupo haloalquila que tem de a partir de 1 a 4 átomos de carbono; e N,N-di-C₁₋₆alquilamino é um grupo N,N-dialquilamino em que o nitrogênio é substituído com dois grupos alquila, cada um deles é independentemente de 1 a 6 átomos de carbono.

[00537] A expressão "composto da invenção", conforme aqui usado, se refere a compostos representados pelas fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb) e (III) e qualquer um dos exemplos específicos revelados aqui.

[00538] Os compostos revelados podem conter um ou mais centros assimétricos na molécula. De acordo com a presente invenção qualquer estrutura que não designe a estereoquímica deve ser compreendida como abrangendo todos os vários isômeros ópticos (por exemplo, diastereômeros e enantiômeros) em forma pura ou substancialmente pura, bem como misturas dos mesmos (tal como uma mistura racêmica ou uma mistura enantiomericamente enriquecida). É bem conhecido na técnica como preparar tais formas opticamente ativas (por exemplo, separação da forma racêmica através de técnicas de recristalização, síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos, através de síntese quiral ou separação cromatográfica usando uma fase estacionária quiral). Os compostos podem ser compostos isotopicamente marcados, por exemplo, compostos incluindo vários isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, iodo ou cloro. Os compostos revelados podem existir em formas tautoméricas e misturas e tautômeros individuais separados são compreendidos. Ainda, alguns compostos podem exibir polimorfismo.

[00539] A título de clareza, compostos da invenção incluem todos os isótopos dos átomos presentes nas fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb) e (III) e qualquer um dos exemplos ou modalidades revelados aqui. Por exemplo, H (ou hidrogênio) representa qualquer forma isotópica de hidrogênio incluindo ¹H, ²H (D), e ³H (T); C representa qualquer forma

isotópica de carbono incluindo ^{12}C , ^{13}C e ^{14}C ; O representa qualquer forma isotópica de oxigênio incluindo ^{16}O , ^{17}O e ^{18}O ; N representa qualquer forma isotópica de nitrogênio incluindo ^{13}N , ^{14}N e ^{15}N ; P representa qualquer forma isotópica de fósforo incluindo ^{31}P e ^{32}P ; S representa qualquer forma isotópica de enxofre incluindo ^{32}S e ^{35}S ; F representa qualquer forma isotópica de flúor incluindo ^{19}F e ^{18}F ; Cl representa qualquer forma isotópica de cloro incluindo ^{35}Cl , ^{37}Cl e ^{36}Cl ; e similar. Em uma modalidade preferida, compostos representados pelas fórmulas (I)-(III) e qualquer um dos exemplos ou modalidades revelados aqui compreendendo isótopos dos átomos neles em sua abundância de ocorrência natural. No entanto, em certos casos, é desejável enriquecer um ou mais átomo em um isótopo particular que estaria normalmente presente em menos abundância. Por exemplo, ^1H estaria normalmente presente em mais de 99,98% de abundância; no entanto, um composto da invenção pode ser enriquecido em ^2H ou ^3H em uma ou mais posições em que H está presente. Em modalidades particulares dos compostos das fórmulas (I)-(III), quando, por exemplo, hidrogênio é enriquecido no isótopo de deutério, o símbolo "D" pode ser usado para representar o enriquecimento em deutério. Em uma modalidade, quando um composto da invenção é enriquecido em um isótopo radioativo, por exemplo, ^3H e ^{14}C , eles podem ser úteis em ensaios de distribuição em tecido de fármaco e/ou substrato. Deve ser compreendido que a invenção compreende todas as formas isotópicas que modulam atividade de S1P e/ou ATX.

[00540] Compostos exemplares representados pela fórmula (I) que podem ser úteis como agentes de modulação de S1P e/ou agentes de modulação de ATX incluem:

[00541] ácido 4-(((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

[00542] ácido 4-(((6-(*cis*-4-etilciclo-hexiloxi)naftalen-2-

- il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00543] ácido 4-(((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00544] ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-il-oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00545] ácido 4-(((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00546] ácido 2-((2-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-6-il)metil)-octa-hidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-7-carboxílico;
- [00547] ácido 4-(((5-trifluormetil-6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00548] ácido 4-(((5-trifluormetil-6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00549] ácido 4-(((6-(*cis*-4-metilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00550] ácido 4-(((6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00551] ácido 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00552] ácido 4-(((6-(ciclo-hexil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00553] ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-il-oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00554] ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00555] ácido 4-(((6-(*trans*-4-metilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00556] ácido 4-(((6-(*trans*-4-isopropilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00557] ácido 4-(((6-(*trans*-4-metilciclo-hexiloxi)quinolin-2-

- il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00558] ácido 4-(((6-(heptiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00559] ácido 4-(((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00560] ácido 4-(((6-(*cis*-4-fenilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00561] ácido 4-(((6-(*trans*-4-etilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00562] ácido 4-(((6-(*trans*-4-isopropilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00563] ácido 4-(((6-(4,4-dimetilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00564] ácido 4-(((6-(*trans*-4-etilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00565] ácido 4-(((6-(*cis*-4-isopropilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00566] ácido 4-(((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-acético;
- [00567] ácido 4-(((6-(4,4-dimetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00568] ácido 4-(((6-(*trans*-4-(1,1-dimetilpropil)ciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00569] ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-il-oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00570] ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-il-oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00571] ácido 4-(((6-(*cis*-4-isopropilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00572] ácido 4-(((6-(*trans*-4-(1,1-dimetilpropil)ciclo-

- hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00573] ácido 4-(((6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00574] ácido 4-(((6-(*cis*-4-etilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00575] ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-il-oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00576] ácido 4-(((6-(*cis*-4-fenilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00577] ácido 4-(((6-(*trans*-4-fenilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00578] ácido 4-(((6-(*cis*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00579] ácido 4-(((6-(*trans*-4-fenilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00580] ácido 4-(((6-(*cis*-4-metilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00581] ácido 4-(((6-(*trans*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00582] ácido 4-(((6-(*cis*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00583] ácido 4-(((6-(*trans*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00584] ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-il-oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00585] ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-il-oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00586] ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-il-oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- [00587] 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-

- (piridin-2-il)piperazina;
- [00588] 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(piridin-4-il)piperazina;
- [00589] 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-fenilpiperazina; 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(pirimidin-2-il)piperazina;
- [00590] 1-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperidina; 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(pirimidin-2-il)piperazina;
- [00591] 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(pirazin-2-il)piperazina;
- [00592] 4-((6-(*cis*-4-etilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(piridin-2-il)piperazina; 4-((6-(espiro[4,5]decan-8-il-oxi)naftalen-2-il)metil)-1-(piridin-2-il)piperazina;
- [00593] 4-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(piridin-2-il)piperazina;
- [00594] 4-((6-(*cis*-4-isopropilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)-1-(piridin-2-il)piperazina;
- [00595] 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(piridin-2-il)-1,4-diazepano;
- [00596] 1-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(pirimidin-2-il)piperidina;
- [00597] 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepano;
- [00598] 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(pirimidin-4-il)piperazina;
- [00599] 4-((6-(*cis*-4-isopropilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(piridin-2-il)piperazina;
- [00600] 1-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperidina;
- [00601] 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-

(piridin-3-il)piperazina;

[00602] 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-1-(2-metilpirimidin-4-il)piperazina;

[00603] ácido 3-(1-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00604] ácido 3-(1-((6-(4,4-dimetilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00605] ácido 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00606] ácido 4-(1-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00607] ácido 3-(1-((6-(*cis*-2-etilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00608] ácido 3-(1-((6-(*cis*-2-isopropilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00609] ácido 3-(1-((6-(*cis*-2-etilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00610] ácido 3-(1-((6-(*cis*-2-isopropilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00611] ácido 3-(1-((6-(4,4-dimetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00612] ácido 3-(1-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;

[00613] 2-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-2-aza-6-oxaespiro[3,3]heptano;

[00614] 7-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano;

[00615] 2-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-6-hidróxi-2-azaespiro[3,3]heptano;

[00616] 1-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-

fenilazetidina; 2-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano;

[00617] 1-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3,3-di(hidroximetil)azetidina;

[00618] 7-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonano;

[00619] 8-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-oxo-2-aza-8-azaespiro[4,5]decano;

[00620] ácido 4-(((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;

[00621] ácido 4-(((5-trifluormetil-6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;

[00622] ácido 3-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico;

[00623] ácido 3-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;

[00624] ácido 3-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;

[00625] ácido 8-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; ou

[00626] ácido 9-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico.

[00627] Compostos exemplares adicionais representados pela fórmula (I) que podem ser úteis como agentes de modulação de ATX e/ou agentes de modulação de S1P incluem:

[00628] ácido 8-((5-difluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00629] ácido 8-(2-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)acetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00630] ácido 9-(2-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-

- hexiloxi)naftalen-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00631] ácido 2-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-ol)deca-hidroisoquinolin-8-carboxílico;
- [00632] ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-ol)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00633] ácido 8-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-metilciclo-hexiloxi)naftalen-2-ol)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00634] ácido 9-(2-(5-trifluormetil-6-(*trans*-(*cis*-3,5-dimetil)ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00635] ácido 8-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-ol)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00636] ácido 8-(((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00637] ácido 8-(1-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-metilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00638] ácido 9-(1-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-metilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00639] 1-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftaleno-2-il)metil)4-imidazol-4-il-piperidina;
- [00640] ácido 8-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-metilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00641] ácido 9-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-metilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00642] ácido 7-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-metilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-7-aza-10-oxaespino[4,5]decano-3-carboxílico;
- [00643] ácido 9-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00644] ácido 8-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00645] ácido 3-(1-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-

- hexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-il)ciclo-hexano-1-carboxílico;
- [00646] ácido 3-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico;
- [00647] ácido 2-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-2-aza-6-oxaespino[3,4]octano-7-carboxílico;
- [00648] ácido 8-((5-trifluormetil-6-(4,4-difluorciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00649] ácido 9-((5-trifluormetil-6-(4,4-difluorciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00650] ácido 3-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3,3,0]octano-7-carboxílico;
- [00651] ácido 3-(1-(((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftaleno-2-il)metil)metilamino)bicyclo[2.2.2]octan-4-il)propiónico;
- [00652] ácido 3-(((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)adamantil-1-carboxílico;
- [00653] ácido 1-(((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico;
- [00654] ácido 3-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;
- [00655] ácido 2-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)deca-hidroquinolinaisoquinolina-8-carboxílico;
- [00656] ácido 5-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-5-azaespino[2,3]hexano-1-carboxílico;
- [00657] ácido 9-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00658] ácido 8-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico;
- [00659] ácido 3-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-

- hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- [00660] ácido 1-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-ol)amino-2,3-di-hidroindeno-6-carboxílico;
- [00661] ácido 3-(1-(((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octan-4-il)propiónico;
- [00662] ácido 2-((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3,3]heptano-6-carboxílico;
- [00663] ácido (7R,9aR)-2-((2-(*trans*-4-(trifluormetil)ciclo-hexiloxi)-1-(trifluormetil)naftalen-6-il)metil)-octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-7-carboxílico;
- [00664] ácido 1-(((5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetilciclo-hexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico;
- [00665] (7R,9aR)-2-((2-(*trans*-4-(trifluormetil)ciclo-hexiloxi)-1-(trifluormetil)naftalen-6-il)metil)-octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-7-carboxilato de metila;
- [00666] ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00667] ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00668] ácido 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00669] ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00670] ácido 8-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00671] ácido 2-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carboxílico;
- [00672] ácido 9-(2-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00673] ácido 9-((3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)isoquinolin-7-

il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00674] ácido 8-((4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclo-hexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00675] ácido 8-(3-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil) amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00676] ácido 9-((8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi) isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00677] ácido 9-((8-bromo-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi) isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00678] ácido 9-((8-(trifluormetil)-7-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00679] ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00680] ácido 9-((5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00681] ácido 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00682] ácido 9-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00683] ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00684] ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00685] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00686] ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00687] ácido 9-(5-ciano-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

- [00688] ácido 9-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00689] ácido 9-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00690] ácido 9-((6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00691] ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00692] ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00693] ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00694] ácido 9-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00695] ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00696] ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00697] ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00698] ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00699] ácido 9-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00700] ácido 8-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00701] ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00702] ácido 9-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

- [00703] ácido 8-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00704] ácido 8-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00705] ácido 9-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00706] ácido 9-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00707] ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00708] ácido 9-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00709] ácido 9-(1-(5-ciano-6-(((1*s*,4*s*)-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00710] ácido 9-((5-ciano-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00711] ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00712] 8-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila;
- [00713] ácido 8-((*r*)-1-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00714] ácido 8-((*s*)-1-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00715] ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00716] ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00717] ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

- [00718] ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00719] ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00720] ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00721] ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00722] ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00723] ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00724] ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00725] 9-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)amino)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila;
- [00726] 9-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)amino)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila;
- [00727] ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00728] ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00729] ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00730] ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00731] ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00732] ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

- [00733] 8-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila;
- [00734] ácido 8-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00735] ácido 9-(2-((*cis*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00736] ácido 8-((3-((*trans*-4-metilciclo-hexil)amino) isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00737] ácido 8-(2-((*cis*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00738] ácido 8-(2-((*trans*-4-metilciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00739] ácido 9-((3-((*trans*-4-metilciclo-hexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00740] ácido 8-((4-cloro-3-((*trans*-4-metilciclo-hexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00741] ácido 9-(3-(((1*s*,4*s*)-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00742] ácido 8-(3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00743] ácido 8-(2-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00744] ácido 9-(3-((*trans*-4-metilciclo-hexil) amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00745] ácido 8-(3-((*trans*-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

- [00746] ácido 9-(2-((*trans*-4-metilciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00747] ácido 9-(2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00748] ácido 9-((4-cloro-3-((*trans*-4-metilciclo-hexil)amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00749] ácido 8-(3-((*cis*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00750] ácido 8-(2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00751] ácido 8-((3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00752] ácido 9-((4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclo-hexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00753] ácido 8-(3-((*cis*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)amino)-4-cloroquinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00754] ácido 8-(3-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)amino)-4-cloroquinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00755] ácido 9-((8-bromo-7-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00756] ácido 8-((8-bromo-7-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00757] ácido 8-((8-bromo-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil) oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00758] ácido 8-((8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00759] ácido 8-((6-((*cis* 4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-

il)amino)biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00760] ácido 9-((8-bromo-7-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi) isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00761] ácido 8-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00762] ácido 9-((5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00763] ácido (1R,3S,5S)-9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,7-dicarboxílico;

[00764] ácido 9-(1R,3S,5S,7s)-2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaadamantano-5-carboxílico;

[00765] ácido 9-(1R,3R,5S)-7-amino-9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00766] ácido 9-((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

[00767] ácido 8-((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00768] ácido 8-((R)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00769] ácido 8-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00770] ácido 8-((R)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00771] ácido 8-((S)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

[00772] ácido 9-((R)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

- [00773] ácido 9-((S)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00774] ácido 8-((R)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00775] ácido 8-((S)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- [00776] ácido 9-((R)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00777] ácido 9-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00778] ácido 9-((R)-1-(6-(((1*s*,4*S*)-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil) naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00779] ácido 9-((S)-1-(6-(((1*s*,4*R*)-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil) naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- [00780] 4-(2-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-2H-tetrazol-5-il)piperidina;
- [00781] 9-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonitrila; ou
- [00782] 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonitrila.
- [00783] Os compostos da invenção podem modular a atividade de receptores de S1P. Um composto da invenção pode ter atividade agonista ou antagonista de S1P. O composto pode ser seletivo para o receptor de S1P4. O composto pode ser um antagonista de S1P seletivo. Ser seletivo significa que o composto se liga ao receptor (ou grupo relativamente pequeno de moléculas ou proteínas relacionadas) em uma mistura complexa, ou em outras palavras, quando exposto a uma variedade de tipos de receptor intimamente relacionados, o

composto pode ser ligar preferivelmente a apenas um dos tipos de receptor.

[00784] O composto pode ter uma afinidade maior com o receptor de S1P4 em pelo menos 100 vezes, em pelo menos 50 vezes, em pelo menos 10 vezes, em pelo menos 5 vezes ou em pelo menos 2 vezes do que para o receptor de S1P1, receptor de S1P2, receptor de S1P3 ou receptor de S1P5.

[00785] Um inibidor de atividade mediada por S1P4 pode bloquear a interação de S1P com um receptor de S1P4. Por exemplo, o inibidor pode ser um antagonista de um receptor de S1P4. Um antagonista pode ser uma molécula que tem afinidade com o receptor, mas não induz atividade ou uma atividade específica a partir do receptor. O antagonista pode se ligar a um receptor de S1P4 com um valor de IC_{50} de menos do que 1 μ M menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM ou menos do que 100 nM. O antagonista pode se ligar com um receptor de S1P4 com um valor de IC_{50} em uma faixa entre 1 nM e 1 μ M, entre 1 nM e 500 nM, entre 10 nM e 250 nM, entre 25 nm e 100 nM ou entre 50 nM e 100 nM.

[00786] Os compostos podem também promover diferenciação de célula progenitora de oligodendrócitos. Os compostos podem promover mielinização ou remielinização.

[00787] Um "agente de modulação de S1P" se refere a um composto ou composição que é capaz de induzir uma mudança detectável em atividade de receptor de S1P *in vivo* ou *in vitro* (por exemplo, aumento ou diminuição de pelo menos 10% em atividade de S1P conforme medido por um dado ensaio tal como os ensaios descritos nos exemplos e conhecidos na técnica. "Receptor de S1P" se refere a todos os subtipos de receptor de S1P (por exemplo, receptores de S1P, S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 ou S1P5), a menos que o subtipo específico seja indicado. É bem conhecido na técnica como determinar atividade

agonista ou antagonista de S1P usando os testes padrão descritos aqui ou usando outros testes similares que são bem conhecidos na técnica. Em alguns casos, dependendo do tipo de célula e das condições usadas, um agente de modulação de S1P pode ter atividade agonista ou antagonista, mesmo no mesmo subtipo de receptor.

[00788] Os efeitos biológicos de um agente de modulação de S1P variam dependendo de se o composto tem atividade agonista ou antagonista de S1P. Usos potenciais de um agente de modulação de S1P incluem, mas não estão limitados a, prevenção ou tratamento de uma condição ou sintoma patológico em um mamífero. Por exemplo, a condição pode incluir asma, neuropatias inflamatórias, artrite, lúpus eritematoso, psoríase, uma lesão por reperfusão isquêmica, um tumor sólido, uma metástase de tumor, uma doença associada com angiogênese, uma doença vascular, uma condição de dor, uma doença viral aguda ou diabetes insulino-dependente e diabetes não insulino-dependente. A condição pode alterar o tráfego de linfócito como um método de tratamento de dor neuropática, dor induzida por inflamação (por exemplo, em que prostaglandinas estão envolvidas) ou tratamento de patologias autoimunes tais como uveíte, diabetes tipo I, artrite reumatoide, distúrbios inflamatórios crônicos, doenças do intestino inflamatório (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa), esclerose múltipla e *stents* de eluição de fármaco. Usos adicionais podem incluir tratamento de doenças degenerativas do cérebro, doenças cardíacas, cânceres ou hepatite C. Vide, por exemplo, WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028 e WO 2006/072562, cada um aqui incorporado a título de referência em sua totalidade. Uma classe de agonistas de receptor de S1P é descrita no Pedido U.S. provisório No. 60/956.111 depositado em 15 de agosto de 2007 e PCT/US2008/073378, depositado em 15 de agosto de 2008, cada um deles aqui incorporado a título de referência em sua totalidade. Vide

também Pedido de Patente U.S. provisório No. 61/231.539, depositado em 5 de agosto de 2009, e PCT/US2010/44607, depositado em 5 de agosto de 2007, cada um deles aqui incorporado a título de referência em sua totalidade. Vide Pedido de Patente U.S. provisório No. 61/440.254, depositado em 7 de fevereiro de 2011, e PCT/US2012/23799, depositado em 6 de fevereiro de 2012, cada um deles aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00789] Usos potenciais adicionais de um agente de modulação de S1P incluem, mas não estão limitados a, prevenção ou tratamento de uma condição ou sintoma patológico em um mamífero. Por exemplo, a condição pode incluir migração de célula inibida de células precursoras de oligodendrócitos (OPCs).

[00790] Usos potenciais de um antagonista de receptor de S1P e antagonista seletivo de tipo de receptor de S1P incluem particularmente, mas não estão limitados a, prevenção ou tratamento de uma condição ou sintoma patológico em um mamífero.

[00791] LPA mostrou estar envolvida em tráfego de linfócito e ajuda a promover entrada de linfócitos em órgãos linfoides secundários (vide Kanda, e outros, *Nat. Immunology* (2008), 9:415-423). Desta maneira, os compostos revelados são esperados ser úteis para alteração do tráfego de linfócito como um método para prolongamento da sobrevivência de aloenxerto, por exemplo, transplante incluindo transplantes de órgão sólidos, tratamento de doença enxerto vs. hospedeiro, transplante de medula óssea e similar.

[00792] Um "agente de modulação de ATX" se refere a um composto ou composição que é capaz de induzir uma mudança detectável em atividade de ATX *in vivo* ou *in vitro* (por exemplo, aumento ou diminuição de pelo menos 10% em atividade de ATX conforme medido por um dado ensaio tal como os ensaios descritos no exemplo e conhecidos na técnica. Um composto da invenção pode ser um agente de modulação

de ATX, isto é, ele pode modular a atividade de ATX. Por exemplo, um composto da invenção pode ser um inibidor de ATX. O composto pode ser um agente de modulação de ATX seletivo. Ser seletivo pode significar que o composto se liga a ATX preferivelmente quando exposto a uma variedade de padrões de ligação potenciais. O composto pode ter uma afinidade maior com ATX, em pelo menos 100 vezes, em pelo menos 50 vezes, em pelo menos 10 vezes, em pelo menos 5 vezes ou em pelo menos 2 vezes, do que com outras contrapartes de ligação. Afinidade pode ser medida, por exemplo, como uma constante de dissociação (K_d), como uma constante de inibição (tal como IC_{50}) ou outra medida; contanto que a afinidade seja medida de uma maneira consistente entre ATX e as outras contrapartes de ligação com as quais ela é comparada.

[00793] Um inibidor de atividade mediada por ATX pode bloquear interação de ATX com seu substrato(s) nativo(s), tal como LPC. Por exemplo, o inibidor pode mostrar um valor de IC_{50} de menos do que 1 μM , menos do que 750 nM, menos do que 500 nM, menos do que 250 nM, menos do que 100 nM, menos do que 50 nM, menos do que 25 nM ou menos do que 10 nM, quando medido em um ensaio baseado em FRET usando substrato de FS-3 (vide, por exemplo, Ferguson, C.G. e outros, *Org Lett.* 11 de maio de 2006; 8(10): 2023-2026, o qual é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade).

[00794] Alguns substratos e inibidores de ATX são descritos no WO 2011/151461, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00795] Usos potenciais de um agente de modulação de ATX incluem, mas não estão limitados a, prevenção ou tratamento de uma condição ou sintoma patológico em um mamífero. O distúrbio patológico pode ser um distúrbio inflamatório, um distúrbio autoimune, uma fibrose do pulmão ou um mal do pulmão. Prevenção ou tratamento da condição

ou sintoma patológico pode incluir administração ao mamífero de uma quantidade eficaz de um agente de modulação de ATX, por exemplo, um inibidor de ATX, para prevenir, tratar ou reduzir sintomas do distúrbio inflamatório, distúrbio autoimune, da fibrose do pulmão ou do mal do pulmão. Em uma modalidade, o distúrbio inflamatório é artrite reumatoide (RA) (*Rheumatoide arthritis*). Em outra modalidade, o distúrbio autoimune é esclerose múltipla (MS) (*Multiple Sclerosis*). Um exemplo particular de fibrose pulmonar é uma doença do pulmão intersticial, por exemplo, fibrose pulmonar. Vide, por exemplo, WO 2011/151461, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00796] Em algumas modalidades, um inibidor de ATX da presente invenção pode ser usado para tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio desmielinante. Doenças ou distúrbios desmielinantes incluem esclerose múltipla, Síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinante inflamatória crônica (CIDP) (*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*), mielite transversal e neurite óptica, lesão ao cordão espinhal, acidente vascular cerebral ou outra isquemia, paralisia cerebral, doença Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome Sjogren-Larsson, doença de Refsum, doença de Krabbe, doença de Kanavan, doença de Alexander, dano ao nervo devido à anemia perniciosa, leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), doença de Lyme, tabes dorsalis devido à sífilis não tratada, desmielinação devido à exposição a um organofosfato, desmielinação devido à deficiência de vitamina B12 ou deficiência de cobre.

[00797] Ainda, os compostos revelados podem ser úteis como antagonistas do receptor CB₁ de canabinoide. Antagonismo a CB₁ está associado com uma diminuição no peso corporal e uma melhora em perfis de lipídeo no sangue. O antagonismo a CB₁ poderia estar

combinado com a atividade de receptor de S1P ou ser independente da atividade de qualquer receptor de S1P.

[00798] Ainda, compostos revelados podem ser úteis para inibição de PLA₂ citosólica do grupo IVA (cPLA₂). cPLA₂ catalisa a liberação de ácidos eicosanoicos (por exemplo, ácido araquidônico). Os ácidos eicosanoicos são transformados como eicosanoides pró-inflamatórios tais como prostaglandinas e leucotrienos. Desta maneira, os compostos revelados podem ser úteis como agentes anti-inflamatórios. Esta inibição poderia estar em combinação com atividade de receptor de S1P ou ser independente da atividade de qualquer receptor de S1P.

[00799] Ainda, os compostos revelados podem ser úteis para inibição lipídeo cinase de substrato múltiplo (MuLK). MuLK é altamente expressa em muitas células de tumor humanas e então sua inibição deixaria mais lento o crescimento ou espalhamento de tumores.

Distúrbios Neurológicos

[00800] MS pode começar com um padrão de relapso-remitente de envolvimento neurológico, que pode então progredir para uma fase crônica com aumento em dano neurológico. MS pode estar associada com a destruição da mielina, oligodendrócitos ou axônios localizados para lesões crônicas. A desmielinização observada em MS pode não ser sempre permanente e a remielinação foi documentada em estágios iniciais da doença. Remielinação de neurônios pode requerer oligodendrócitos.

[00801] A ponta distal de um axônio ou neurito de extensão pode incluir uma região especializada, conhecida como o cone de crescimento. Cones de crescimento podem sentir o ambiente local e podem guiar o crescimento axonal para a direção da célula-alvo de um neurônio. Cones de crescimento podem responder a pistas ambientais, por exemplo, adesividade da superfície, fatores de crescimento, neurotransmissores e campos elétricos. Os cones de crescimento

podem avançar em uma taxa de um a dois milímetros por dia. O cone de crescimento pode explorar a área à sua frente e em qualquer lado, por meio de alongamentos classificados como lamelipodia e filopodia. Quando um alongamento contata uma superfície desfavorável, ele pode se afastar. Quando um alongamento contata uma superfície de crescimento favorável, ele pode continuar a se estender e orientar o cone de crescimento nesta direção. Quando o cone de crescimento atinge uma célula-alvo apropriada uma conexão sináptica pode ser criada.

[00802] Função de célula nervosa pode ser influenciada por contato entre neurônios e outras células em seu ambiente imediato (Rutishauser, e outros, 1988, *Physiol. Rev.* 68:819, o qual é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). Essas células podem incluir células gliais especializadas, oligodendrócitos no sistema nervoso central (CNS) (*Central Nervous System*) e células Schwann no sistema nervoso periférico (PNS) (*Peripheral Nervous System*), que pode embainhar o axônio neuronal com mielina (Lemke, 1992, em *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., p. 281, Sinauer, cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). LPA causa o colapso do cone de crescimento de neurônio e tende a inibir ou reverter a diferenciação morfológica de muitas linhagens de célula neuronal (vide Gendaszewska-Darmach, *Acta Biochimica Polonica* (2008), 55(2):227-240). Uma vez que a atividade de ATX está envolvida na geração de LPA, inibidores de ATX devem aumentar a habilidade do sistema nervoso em fazer conexões sinápticas. Desta maneira, inibidores de ATX podem ser úteis em tratamento de distúrbios neurodegenerativos tal como doença de Alzheimer, doença de Huntington, doença de Parkinson (incluindo demência de Parkinson), Demência do Corpo de Lewy, esclerose lateral amiotrófica (ALS) (Amyotrophic Lateral Sclerosis), ataxia de Friedreich, atrofia muscular

espinhal.

[00803] Neurônios do CNS podem ter o potencial inerente de regeneração após lesão, mas eles podem ser inibidos de fazê-lo por proteínas inibidoras presentes em mielina (Brittis e outros, 2001, *Neuron* 30:11-14; Jones e outros, 2002, *J. Neurosci.* 22:2792-2803; Grimpe e outros, 2002, *J. Neurosci.* 22:3144-3160, cada um deles é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade).

[00804] Várias proteínas inibidoras de mielina encontradas em oligodendrócitos foram caracterizadas. Exemplos conhecidos de proteínas inibidoras de mielina podem incluir NogoA (Chen e outros, *Nature*, 2000, 403, 434-439; Grandpre e outros, *Nature* 2000, 403, 439-444, cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade), Glicoproteína associada à mielina (MAG) (*Myelin Associated Glycoprotein*) (McKerracher e outros, 1994, *Neuron* 13:805-811; Mukhopadhyay e outros, 1994, *Neuron* 13:757-767, cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade) ou glicoproteína oligodendrócito (OM-gp), Mikol e outros, 1988, *J. Cell. Biol.* 106:1273-1279, cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). Cada uma dessas proteínas pode ser um ligante para o receptor-1 Nogo neuronal (NgR1 (Wang e outros, *Nature* 2002, 417, 941-944; Grandpre e outros, *Nature* 2000, 403, 439-444; Chen e outros, *Nature*, 2000, 403, 434-439; Domeniconi e outros, *Neuron* 2002, publicado *on line* em 28 de junho de 2002, cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade).

[00805] Receptor-1 Nogo (NgR1) é uma proteína de membrana ancorada em GPI que contém 8 repetições ricas em leucina (Fournier e outros, 2001, *Nature* 409:341-346, o qual é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). Quando da interação com proteínas inibidoras (por exemplo, NogoA, MAG e OM-gp), o complexo NgR1 pode transduzir sinais que levam ao colapso do cone de crescimento e

inibição de crescimento de neurito.

[00806] Há uma necessidade de moléculas e métodos para inibição de colapso de cone de crescimento mediado por NgR1 e a inibição resultante de crescimento de neurito. Ainda, há uma necessidade de moléculas que aumentem a sobrevivência neuronal e regeneração de axônio, particularmente para o tratamento de doença, distúrbios ou lesões que envolvem lesão axonal, morte de célula neuronal ou oligodendrócitos, desmielinação ou geralmente se refere ao sistema nervoso central.

[00807] Tais doenças, distúrbios ou lesões podem incluir, mas não estão limitados a, esclerose múltipla (MS), leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), encefalomielite (EPL), mielinólise pontina central (CPM), adrenoleucodistrofia, doença de Alexander, doença Pelizaeus Merzbacher (PMZ), Leucodistrofia de célula globoide (doença de Krabbe) e Degeneração Walleriana, neurite óptica, mielite transversal, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, lesão ao cordão espinhal, lesão ao cérebro traumática, lesão pós-irradiação, complicações neurológicas de quimioterapia, acidente vascular cerebral, neuropatia óptica isquêmica aguda, deficiência de vitamina E, síndrome da deficiência de vitamina E isolada, AR, síndrome de Bassen-Kornzweig, síndrome de Marchiafava-Bignami, leucodistrofia metacromática, neuralgia trigeminal ou paralisia de Bell. Dentre essas doenças, MS pode ser a mais disseminada, afetando aproximadamente 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo.

[00808] Vários tratamentos de modificação de doença podem estar disponíveis para MS, incluindo o uso de corticosteroides e agentes imunomoduladores tais como interferon beta ou Tysabri®. Ainda, devido ao papel central de oligodendrócitos e mielinização em MS, tem havido esforços para desenvolver terapias para aumentar números de oligodendrócitos ou aumentar a mielinização. Vide, por exemplo, Cohen

e outros, Pat. U.S. No. 5.574.009; Chang e outros, *N. Engl. J. Med.* 346: 165-73 (2002), cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade. No entanto, permanece uma necessidade urgente de desenvolver terapias adicionais para MS e outros distúrbios de desmielinização e desmielinização.

[00809] Um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode promover mielinização ou remielinização. Um método pode incluir administração de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a células. Um método de promoção de diferenciação de célula progenitora oligodendrócitos pode incluir administração de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a células. Um método de tratamento de esclerose múltipla pode incluir administração de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um indivíduo.

[00810] Vários estudos mostraram que ATX é expressa em condições não patológicas, durante desenvolvimento, com níveis de expressão altos no CNS dentre outros tecidos. mRNA de ATX foi identificado como altamente suprarregulado durante diferenciação de oligodendrócitos e expressão da proteína ATX é também aparente em ODCs maduras, temporariamente relacionadas com o processo de mielinização. Finalmente, no cérebro adulto ATX é expressa em células epiteliais secretoras, tais como o plexo coróide, cílios, pigmento da íris e células epiteliais do pigmento retinal, enquanto há evidência de expressão de ATX em células leptomenígeas e células da vasculatura do CNS. Vide, por exemplo, Fuss, B., e outros, *J. Neurosci.* 17, 9095-9103 (1997); Kawagoe, H., e outros, *Genomics* 30, 380-384 (1995); Lee, H.Y., e outros, *J Biol Chem* 271, 24408- 24412 (1996); Narita, M., e outros, *J Biol Chem* 269, 28235-28242 (1994); Bachner, D., e outros, *Mechanisms of Development* 84, 121- 125 (1999); Awatramani, R., e

outros, *Nat Genet* 35, 70-75 (2003); Li, Y., e outros, *J Neurol Sci* 193, 137-146 (2002); Dugas, J.C., e outros, *J Neurosci* 26, 10967-10983 (2006); Fox, M.A., e outros, *Molecular and Cellular Neuroscience* 27, 140- 150 (2004); Hoelzinger, D.B., e outros, *Neoplasia* 7, 7-16 (2005); e Sato, K., e outros, *J Neurochem* 92, 904-914 (2005); cada um deles é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00811] Embora neurônios e astrócitos não pareçam expressar ATX sob condições fisiológicas, ATX é altamente suprarregulada em astrócitos seguindo lesão cerebral. Dois sinais de astrogliose reativa podem ser induzidos por LPA sozinha: hipertrofia de astrócitos e formação de fibra de estresse. Isso pode indicar uma alça de autorregulação de ativação de astrócito, em que astrócitos suprarregulam a enzima ATX de geração de LPA e se torna ativada por seu metabolito LPA, enquanto quantidades grandes do metabolito inibem a atividade catalítica de ATX. Vide, por exemplo, Savaskan, N.E., e outros, *Cell Mol Life Sci* 64, 230-243 (2007); Ramakers, G.J. & Moolenaar, W.H., *Exp Cell Res* 245, 252-262 (1998); e van Meeteren, L.A. e outros, *J Biol Chem* 280, 21155-21161 (2005); cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00812] Níveis de expressão de ATX foram mostrados ser elevados em amostras multiformes de glioblastoma e ATX foi mostrada aumentar a invasividade de células transformadas com ras, uma molécula de sinalização-chave que promove gliomagenese. Expressão de ATX foi também detectada em tecidos de tumor primário de pacientes com neuroblastoma e expressão induzida por ácido retinoico de ATX em células de neuroblastoma amplificadas por N-myc.

[00813] Há evidência significativa de sinalização de ATX em processos de desmielinação e em outras condições neurodegenerativas. Conforme acima mencionado, foi relatado que adição de LPA a fibras de raiz dorsal em cultura *ex vivo* causa

desmielinação, enquanto LPC falha em causar desmielinação significativa de fibras nervosas em culturas *ex vivo* sem mais adição de ATX recombinante à cultura. Adição de ATX recombinante causou desmielinação significativa em níveis equivalentes a LPA presumivelmente devido à conversão de LPC em LPA através da atividade enzimática de ATX. Ainda, desmielinação induzida por lesão foi atenuada em cerca de 50% em camundongos *atx*^{+/-} com relação às suas contrapartes do tipo selvagem (Nagai e outros, *Molecular Pain* (2010), 6:78).

[00814] Os níveis de proteína ATX foram verificados estar desregulados em um modelo animal de MS (encefalite autoimune experimental; EAE) no início de sintomas clínicos. Vide, por exemplo, Hoelzinger, D.B. e outros *Neoplasia* 7, 7-16 (2005); Nam, S.W., e outros, *Oncogene* 19, 241-247 (2000); Kawagoe, H., e outros, *Cancer Res* 57, 2516-2521 (1997); Dufner-Beattie, J., e outros, *Mol Carcinog* 30, 181-189 (2001); Umemura, K. e outros, *Neuroscience Letters* 400, 97-100 (2006); e Fuss, B., e outros, *J. Neurosci* 17, 9095-9103 (1997); cada um aqui incorporado a título de referência em sua totalidade. Além disso, expressão de ATX significativa foi detectada no fluido cerebrospinal de pacientes sofrendo de esclerose múltipla (MS), enquanto completamente isento das amostras controle, sugerindo um papel para ATX na manutenção de homeostase de fluido cerebrospinal durante condições patológicas/desmielinantes. Hammack, B.N., e outros, "Proteomic analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid". *Mult Scler* 10, 245-260 (2004); e Dennis, J., e outros, *J Neurosci Res* 82, 737-742 (2005); cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00815] Interessantemente, expressão de mRNA de ATX foi verificada ser elevada no córtex frontal de pacientes com demência do tipo Alzheimer indicado um envolvimento potencial para sinalização de

ATX em doenças neurodegenerativas. Receptores de LPA são enriquecidos no CNS e seus padrões de expressão sugerem seu envolvimento potencial em processos desenvolvimentais incluindo neurogênese, migração neuronal, extensão de axônio e mielinização. Importante notar, apenas dois receptores têm a mesma expressão espaço-temporal que ATX no CNS (Contos, J.J., e outros, *Mol Cell Biol* 22, 6921-6929 (2002); Jaillard, C. e outros, "Edg8/SI P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival". *J Neurosci* 25, 1459-1469 (2005); e Saba, J.D. *Journal of cellular biochemistry* 92, 967-992 (2004); cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). LPAi e SIP5 são específicas para ODCs, e sua expressão está altamente relacionada com o processo de mielinização. LPA é expressa de maneira restrita dentro dos neuroblastos da Zona Ventricular (VZ) (*Ventricular Zone*) neuroproliferativa do córtex em desenvolvimento, no bulbo olfativo dorsal, ao longo das células piaais de origem na crista neural e em tecido ósseo facial em desenvolvimento. Expressão é observada durante E11-E18, correspondendo a um período de tempo durante o qual neurogênese ocorre. Expressão de LPA1 é não detectável na VZ após este ponto, para reaparecer durante a primeira semana pós-natal dentro de ODCs. Notadamente, células Schwann (as células de mielinização do Sistema Nervoso Periférico; PNS) expressam níveis altos de LPA1 no início do desenvolvimento e persistentemente durante a vida, sugerindo uma influência de LPA sobre processos de mielinização (Weiner, J.A. & Chun, J., *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 5233-5238 (1999), que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade).

[00816] Os dados acima apoiam fortemente um papel crítico para sinalização de ATX e LPA em desenvolvimento neuronal, diferenciação e mielinização de oligodendrócitos, bem como possivelmente na autorregulação de ativação de astrócito. Além disso, a regulação de

ATX e então produção de LPA em sítios locais de lesão no CNS, inflamatório ou autoimune, poderiam contribuir para homeostase de tecido através dos vários efeitos de LPA. Uma vez que desmielinação e homeostase de fluido cerebrospinal desregulada são os sinais de esclerose múltipla, um papel de sinalização de ATX e LPA na patofisiológica de esclerose múltipla parece muito provável.

[00817] Os agentes de modulação de S1P e/ou agentes de modulação de ATX da invenção podem ser usados para várias formas de MS incluindo formas relapsante-remitente, secundária-progressiva, primária-progressiva e progressiva-relapsante. Ainda, agentes de modulação de S1P e/ou agentes de modulação de ATX da invenção podem ser usados sozinhos ou em conjunto com outros agentes para tratar ou prevenir MS. Em uma modalidade preferida, os compostos da invenção podem ser usados para tratar ou prevenir MS em combinação com uma terapia imunomoduladora tais como corticosteroides, beta interferon-1a (tal como Avonex® ou Rebif®), beta interferon-1b (Betaseron®), natalizumabe (Tysabri®), glatiramer e mitoxantrona.

Mediação de Dor

[00818] A dor sofrida por mamíferos pode ser dividida em duas categorias principais: dor aguda (ou nociceptiva) e dor crônica que pode ser subdividida em dor inflamatória crônica e dor neuropática crônica. A dor aguda é uma resposta a estímulo que causa lesão a tecido e é um sinal para se retirar do estímulo para minimizar dano a tecido. A dor crônica, por outro lado, não serve a nenhuma função biológica e se desenvolve como um resultado de inflamação causada por dano a tecido (dor inflamatória) ou por dano ao sistema nervoso tal como desmielinação (dor neuropática). A dor crônica é geralmente caracterizada por dor persistente, independente de estímulo, ou por percepção de dor anormal disparada por estímulos inócuos.

[00819] LPA foi verificada ser um mediador de ambas a dor

inflamatória e a dor neuropática. O canal potencial de receptor transiente TRPV1 é conhecido ser o originador de dor inflamatória. PLA foi mostrada ativar diretamente TRPV1, desta maneira criando estímulo de dor através de ligação ao seu terminal C intracelular (Tigyi, *Nature Chemical Biology* (Janeiro de 2012), 8:22-23). Desta maneira, compostos que inibem a formação de LPA pela inibição da ação de ATX seriam úteis no tratamento de dor inflamatória.

[00820] LPA foi também mostrada desempenhar um papel em dor neuropática. Por exemplo, lesão ao nervo ciático foi também mostrada induzir desmielinação, sub-regulagem de glicoproteína associada à mielina (MAG) e dano à divisão de célula Schwann de feixes Remak contendo fibra C no nervo ciático e raiz dorsal. No entanto, desmielinação, sub-regulagem de MAG e dano ao feixe Remak na raiz dorsal foram abolidos em camundongos deficientes em receptor de LPA₁ (Lpar1^{-/-}) (Nagai, e outros, *Molecular Pain* (2010), 6:78). Esses resultados indicam que compostos que inibem a formação de LPA pela inibição da ação de ATX diminuiriam a desmielinação da raiz dorsal seguindo lesão ao nervo e diminuem ou eliminam dor neuropática.

[00821] Desta maneira, os compostos da invenção são úteis no tratamento ou prevenção de dor crônica tais como dor inflamatória e dor neuropática em mamíferos.

Artrite Reumatoide (RA)

[00822] Estudos em modelos humanos e animais de RA sugerem que ATX desempenha um papel no desenvolvimento e progresso da doença. Por exemplo, expressão de mRNA de ATX aumentada foi detectada em fibroblastos sinoviais (SFs) (*Synovial Fibroblast*) de modelos de animal de RA durante traçado de perfil de expressão diferencial e SFs de RA foram mostrados expressar mRNA de ambas ATX e LPARs (Aidinis, V., e outros, *PLoS genetics* 1, e48 (2005); Zhao, C, e outros, *Molecular pharmacology* 73, 587-600 (2008); cada um é

aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). ATX é superexpressa a partir de SFs ativadas em juntas artríticas, ambos em modelos de animal e pacientes humanos (vide WO 2011/151461). Expressão de ATX foi mostrada ser induzida a partir de TNF, o principal fator pró-inflamatório direcionando RA.

[00823] Desenvolvimento de doença foi avaliado em modelos de animal bem estabelecidos de RA. Quando expressão de ATX condicionalmente sofreu ablação especificamente em SFs, a falta de expressão de ATX nas juntas resultou em inflamação notadamente menor e hiperplasia sinovial. Isso sugeriu um envolvimento ativo do eixo ATX-PLA na patogênese da doença. Resultados similares foram também obtidos com inibição farmacológica de atividade enzimática de ATX e sinalização de LPA. Uma série de experimentos *ex vivo* em SFs primárias revelou que ATX, através da produção de LPA, estimula rearranjos do citoesqueleto actina, proliferação e migração para a matriz extracelular (ECM), bem como a secreção de citocinas pró-inflamatórias e metaloproteinases de matriz (MMPs). Além disso, o efeito de LPA foi mostrado ser sinérgico com TNF e dependente da ativação de cursos de sinalização celular de MAPK. Vide, por exemplo, Armaka, M. e outros, *The Journal of experimental medicine* 205, 331-337 (2008); o qual é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00824] Em uma modalidade um método para tratamento de um indivíduo com RNA ou o indivíduo sob risco de sofrer da mesma compreendendo administrar ao dito indivíduo um agente de modulação de S1P e/ou agente de modulação de ATX da invenção em conjunto com um anticorpo anti-TNF para uso no tratamento de RA. Exemplos de anticorpos anti-TNF adequados são adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe (Taylor, P.C., Feldmann, M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. Outubro de 2009;5(10):578-82).

Fibrose Pulmonar

[00825] Evidência também sugere um papel para ATX em fibrose pulmonar. Camundongos sem receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA) (LPAR1) foram protegidos de fibrose pulmonar e mortalidade induzidas por Bleomicina (BLM), sugerindo um papel principal para LPA em patofisiologia da doença. A maioria do LPA em circulação é produzida pela atividade de fosfolipase D de Autotaxina (ATX) e a hidrólise de lisofosfatidilcolina (LPC). Expressão de ATX aumentada foi anteriormente relatada no epitélio hiperplástico de pulmões fibróticos de pacientes humanos e modelos animais.

[00826] Desta maneira, a requerente toma como hipótese que inibição genética ou farmacológica de atividade de ATX reduziria níveis de LPA locais ou em circulação e então atenuaria a patogênese da doença.

Câncer de Pulmão

[00827] Expressão de ATX aumentada foi detectada em um grande número de males, incluindo carcinomas de célula mamária, da tireoide, hepatocelular e renal, glioblastoma e neuroblastoma, bem como NSCLC. Contundentemente, supressão transgênica de ATX foi mostrada induzir carcinogênese mamária espontânea. Desta maneira, superexpressão de ATX *in vitro* em vários tipos de célula promove proliferação e metástase enquanto inibindo apoptose. As ações de LPAs estão de acordo com muitos "sinais de câncer", indicando um papel para LPA no início ou progressão de doença maligna. Na verdade, os níveis de LPA são significativamente aumentados em efusões malignas, e seus receptores são aberrantemente expressos em vários cânceres humanos. Vide, por exemplo, Euer, N. e outros, *Anticancer Res* 22, 733-740 (2002); Liu, S., e outros, *Cancer Cell* 15, 539-550 (2009); Zhang, G., e outros, *Chin Med J (Engl)* 112, 330- 332 (1999); Stassar, M.J., e outros, *Br J Cancer* 85, 1372- 1382 (2001); Kishi, Y., e outros, *J Biol*

Chem 281, 17492- 17500 (2006); Kawagoe, H., e outros, *Cancer Res* 57, 2516-2521 (1997); Yang, Y., e outros, *Am J Respir Cell Mol Biol* 21, 216-222 (1999); e Toews, M.L., e outros, *Biochim Biophys Acta* 1582, 240-250 (2002); cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00828] Em casos em que um composto da invenção pode ser suficientemente básico ou ácido para formar sais ácidos ou de base não tóxicos estáveis, preparação e administração dos compostos como sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser apropriadas. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser sais de adição ácidos orgânicos formados com ácidos que formam um ânion fisiologicamente aceitável, por exemplo, tosilato, metanossulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato ou α -glicerofosfato. Sais inorgânicos podem também ser formados, incluindo sais de cloridrato, sulfato, nitrato, bicarbonato e carbonato.

[00829] Sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser obtidos usando procedimentos padrão bem conhecidos na técnica, por exemplo, através de reação de um composto suficientemente básico tal como uma amina com um ácido adequado fornecendo um ânion fisiologicamente aceitável. Sais de metal alcalino (por exemplo, sódio, potássio ou lítio) ou metal alcalinoterroso (por exemplo, cálcio) de ácidos carboxílicos podem ser também feitos.

[00830] Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados a partir de bases inorgânicas e orgânicas. Sais de bases inorgânicas podem incluir, mas não estão limitados a, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio ou magnésio. Sais derivados de bases orgânicas podem incluir, mas não estão limitados a, sais de aminas primárias, secundária ou terciárias, tais como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas substituídas, di(substituídas alquil)aminas, tri(substituídas alquil)aminas, alquênil

aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas substituídas, di(alquenil substituídas)aminas, tri(alquenil substituídas)aminas, cicloalquil aminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquil aminas substituídas, cicloalquil amina dissubstituída, cicloalquil aminas trissubstituídas, cicloalquenila aminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenila)aminas, cicloalquenila aminas substituídas, cicloalquenila amina dissubstituída, cicloalquenila aminas trissubstituídas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, dieteroaril aminas, trieteroaril aminas, aminas heterocíclicas, aminas dieterocíclicas, aminas trieterocíclicas ou di- e tri-aminas misturas em que pelo menos dois dos substituintes na amina podem ser diferentes e podem ser alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, arila, heteroarila ou heterocíclico e similar. Também incluídas estão aminas em que dois ou três substituintes, junto com o nitrogênio amino, formam um grupo heterocíclico ou heteroarila. Exemplos não limitantes de aminas podem incluir isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetiletanolamina, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina ou N-etilpiperidina e similar. Outros derivados de ácido carboxílico podem ser úteis, por exemplo, amidas de ácido carboxílico, incluindo carboxamidas, alquil carboxamidas inferiores ou dialquil carboxamida e similar.

[00831] As composições farmacêuticas podem incluir um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Mais particularmente, tais compostos podem ser formulados como composições farmacêuticas usando carreadores, cargas, agentes de solubilização e estabilizantes farmaceuticamente aceitáveis padrão

conhecidos daqueles versados na técnica. Por exemplo, uma composição farmacêutica incluindo um composto da invenção, ou um sal, análogo, derivado, ou modificação do mesmo, conforme aqui descrito, é usada para administrar o composto apropriado a um indivíduo.

[00832] Os compostos da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, são úteis para tratamento de uma doença ou distúrbio associado com atividade de receptor de S1P e/ou atividade de ATX. Em uma modalidade, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrada a um indivíduo com necessidade do mesmo. Em outra modalidade, uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável é administrada a um indivíduo com necessidade da mesma.

[00833] Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com pelo menos um ingrediente ativo adicional, tal como um medicamento usado no tratamento de esclerose múltipla tais como Tysabri®, fumarato de dimetila, um interferon (tal como interferons peguilhados e não peguilhados, preferivelmente interferon β -1s ou interferon β -1a pegilhado), acetato de glatirâmer, um composto que melhora a função vascular, um agente imunomodulador (tal como Fingolimode, ciclosporinas, rapamicina ou ascomicinas ou seus análogos imunossuppressores, por exemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidróxi)etil-rapamicina etc.); corticosteroides; ciclofosfamida; azatioprina; mitoxantrona, metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-desoxiespergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina;

asparaginase; azatioprina; basiliximabe; dipropionato de beclometasona; betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato de sódio de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captopril; cloridrato de clormetina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumabe; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato de sódio de dexametasona; dexametasonafosfato; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; cloridrato de doxorubicina; cloridrato de epirubicina; fluclorolona acetona; acetato de fludrocortisona; fludroxycortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; fluocinolona acetona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluormetolona; acetato de fluprednidenol; propionato de fluticasona; cloridrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona; acetato de hidrocortisona; butirato de hidrocortisona; hemissuccinato de hidrocortisona; melfalano; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemissuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonabe-cd3; mofetil micofenolato; acetato de parametansona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato de sódio de prednisolona; fosfato de sódio de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolimus; teriflunomida; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemissuccinato de triamcinolona acetona; triamcinolona benetonida; diacetato de triamcinolona; triamcinolona hexacetona; anticorpos monoclonais imunossupressores, por exemplo, anticorpos monoclonais para receptores de leucócito, por exemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD20 (por exemplo rituximabe e ocrelizumabe), CD25, CD28, B7, CD40, CD45, CD56 (por exemplo, daclizumabe), ou CD58 ou seus

ligantes; ou outros compostos de agentes de imunomodulação, por exemplo, CTLA41g, ou outros inibidores de molécula de adesão, por exemplo, mAbs ou inibidores de peso molecular baixo incluindo antagonistas de Selectiona e antagonistas de VLA-4 (tal como Tysabri®); agentes de remielinação tal como BII033. Os compostos da invenção podem ser também usados em combinação com agentes que tratam os sintomas de esclerose múltipla tal como fampridina.

[00834] A dose de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, administrado a um indivíduo pode ser menos do que 10 µg, menos do que 25 µg, menos do que 50 µg, menos do que 75 µg, menos do que 0,10 mg, menos do que 0,25 mg, menos do que 0,5 mg, menos do que 1 mg, menos do que 2,5 mg, menos do que 5 mg, menos do que 10 mg, menos do que 15 mg, menos do que 20 mg, menos do que 50 mg, menos do que 75 mg, menos do que 100 mg ou menos do que 500 mg.

[00835] A administração pode incluir administração através de administração tópica, enteral, parenteral, transdermal, transmucosal, inalacional, intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intradermal ou intravítrea. Ainda, o termo "administrar" ou "administração" compreende administração de um composto da invenção como um profármaco que é convertido ou metabolizado no corpo do mamífero para um composto da invenção. Em uma modalidade, um composto da invenção é administrado em uma forma de não profármaco. Em outra modalidade, o composto é administrado como um profármaco que é metabolizado para um composto da invenção no corpo de um mamífero.

[00836] A duração da administração pode ser menos do que 30 segundos, menos de 1 minuto, cerca de 1 minuto, entre 1 minuto e 5 minutos, entre 5 minutos e 10 minutos, entre 10 minutos e 20 minutos, entre 20 minutos e 30 minutos, entre 30 minutos e 1 hora, entre 1 hora

e 3 horas, entre 3 horas e 6 horas, entre 6 horas e 12 horas, entre 12 horas e 24 horas ou por mais de 24 horas.

[00837] Administração do inibidor ou composto pode incluir administrações múltiplas. A duração entre as administrações podem ser menos de 30 segundos, menos de 1 minuto, cerca de 1 minuto, entre 1 minuto e 5 minutos, entre 5 minutos e 10 minutos, entre 10 minutos e 20 minutos, entre 20 minutos e 30 minutos, entre 30 minutos e 1 hora, entre 1 hora e 3 horas, entre 3 horas e 6 horas, entre 6 horas e 12 horas, entre 12 horas e 24 horas ou por mais de 24 horas.

[00838] A duração entre administrações sucessivas pode ser menos de 30 segundos, menos de 1 minuto, cerca de 1 minuto, entre 1 minuto e 5 minutos, entre 5 minutos e 10 minutos, entre 10 minutos e 20 minutos, entre 20 minutos e 30 minutos, entre 30 minutos e 1 hora, entre 1 hora e 3 horas, entre 3 horas e 6 horas, entre 6 horas e 12 horas, entre 12 horas e 24 horas, entre 24 horas e 48 horas, entre 48 horas e 72 horas, entre 72 horas e 1 semana ou entre 1 semana e 2 semanas.

[00839] Administração de um inibidor ou composto a células pode incluir células de um sistema ou modelo *in vitro* ou *in vivo*. As células podem ser parte de uma linhagem de célula. A linhagem de célula pode ser uma linhagem de célula primária ou secundária. A linhagem de célula pode ser uma linhagem de célula imortal. As células podem ser rompidas e estar na forma de um lisato de célula. As células podem ser parte de um organismo vivo, isto é, um indivíduo, por exemplo, um mamífero. Um mamífero pode incluir um rato, um camundongo, um gerbil, um hamster, um coelho ou um ser humano. O ser humano pode ser um indivíduo ou um paciente.

[00840] Um método pode incluir ainda monitoramento de uma propriedade de uma amostra ou um indivíduo. Uma amostra pode ser removida de um indivíduo. Por exemplo, uma amostra pode incluir uma amostra de células ou um tecido de um indivíduo. Uma amostra pode

incluir sangue, plasma ou tecido neuronal incluindo neurônios ou células gliais. Uma amostra pode também permanecer no indivíduo. Por exemplo, uma amostra pode ser um tecido ou células que são observadas dentro do paciente.

[00841] Um método pode incluir ainda provisão de células controle não tratadas, amostra ou indivíduo e medição de uma propriedade de uma amostra das células controle não tratadas, amostra ou indivíduo.

[00842] Uma propriedade pode incluir a presença ou ausência de uma molécula, a concentração de uma molécula, por exemplo, proteína básica da mielina, glicoproteína associada à mielina ou glicoproteína de oligodendrócitos de mielina. Em algumas modalidades, determinação da presença de uma molécula pode incluir determinação da concentração da molécula, determinação da pureza da molécula ou determinação da quantidade da molécula.

[00843] Uma propriedade pode ser a condutividade de um tecido ou célula. Uma propriedade pode ser uma emissão, por exemplo, radiação eletromagnética.

[00844] Monitoramento de uma propriedade pode incluir observação da propriedade da amostra ou indivíduo sozinho. Monitoramento de uma propriedade pode incluir monitoramento da propriedade antes da amostra ou indivíduo ter sido administrado com um composto da invenção. Monitoramento de uma propriedade pode incluir monitoramento da propriedade após a amostra ou indivíduo ter sido administrado com um composto. Monitoramento de uma propriedade pode incluir monitoramento de uma propriedade após a amostra ou indivíduo ter sido administrado com uma concentração conhecida de um composto.

[00845] Monitoramento de uma propriedade de uma amostra ou indivíduo pode incluir observação da propriedade através de um microscópio. Monitoramento de uma propriedade da composição pode

incluir medição da propriedade usando um microscópio. Monitoramento de uma propriedade da composição pode incluir monitoramento da propriedade usando ainda fotografia ou filme. A fotografia ou filme pode ser um meio de película ou forma digital. Monitoramento de uma propriedade pode incluir realizar uma varredura, por exemplo, uma varredura MRI ou CT.

[00846] Promoção de mielinização, remielinação ou diferenciação de célula progenitora de oligodendrócitos pode prevenir ou pode tratar uma condição ou sintoma patológicos em um mamífero. Várias doenças ou distúrbios envolvem desmielinização do sistema nervoso central ou periférico que pode ocorrer por várias razões tais como disfunção imune como em esclerose múltipla, encefalomielite, Síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinante inflamatória crônica (CIDP), mielite transversal e neurite óptica; desmielinização devido à lesão tal como lesão ao cordão espinhal, lesão ao cérebro traumática, acidente vascular cerebral, neuropatia óptica isquêmica aguda, ou outra isquemia, paralisia cerebral, neuropatia (por exemplo, neuropatia devido ao diabetes, falência renal crônica, hipotireoidismo, falência hepática ou compressão do nervo), lesão pós-irradiação e mielínólise pontina central (CPM); condições herdadas tais como doença doença Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, doença de Refsum, doença de Krabbe, doença de Canavan, doença de Alexander, ataxia de Friedreich, doença de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistrofia metacromática (MLD), adrenoleucodistrofia e dano a nervo devido à anemia perniciosa; infecção viral tal como leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), doença de Lyme ou tabes dorsalis devido à sífilis não tratada; exposição tóxica devido a alcoolismo crônico (que é uma possível causa de doença de Marchiafava-Bignami), quimioterapia ou exposição a agentes químicos tais como organofosfatos; ou

deficiências alimentares tais como deficiência de vitamina B12, deficiência de vitamina E e deficiência de cobre. Alguns distúrbios de desmielinação podem ter causas desconhecidas ou causas múltiplas tais como neuralgia trigeminal, doença Marchiafava-Bignami e paralisia de Bell. Ainda, desmielinação pode contribuir para dor neuropática. Os compostos da invenção são esperados ser úteis em tratamento de distúrbios de desmielinação.

[00847] Uma vez que LPA é um fator pró-inflamatório, redução da quantidade de LPA produzida através da inibição de ATX é útil para tratamento de distúrbios inflamatórios tais como asma, alergias, artrite, neuropatias inflamatórias, rejeição de transplante, doença de Crohn, colite ulcerativa, lúpus eritematoso, psoríase, uma condição do intestino inflamatória e diabetes.

[00848] LPA foi mostrada estar envolvida em cicatrização de ferida e estimula a proliferação e a migração de processos de promoção de células endoteliais tal como angiogênese. No entanto, esses mesmos processos quando desregulados podem promover crescimento de tumor e metástase, e LPA é pensada contribuir para o desenvolvimento, progressão e metástase de vários tipos de câncer incluindo cânceres ovariano, próstata, melanoma, mama, cabeça e pescoço (vide Gendaszewska-Darmach, *Acta Biochimica Polonica* (2008), 55(2):227-240). Ainda, uma vez que ATX está localizada fora da célula em circulação, inibidores de ATX são esperados ser de mais benefício fora da célula. Desta maneira, inibidores de ATX são esperados ser úteis em tratamento de câncer, particularmente cânceres resistentes a multifármaco (MDR) (*Multidrug Resistant*) em que mecanismos de efluxo de fármaco são o principal contribuinte para a resistência a fármaco.

[00849] Um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, formulado como uma composição farmacêutica e

administrado a um hospedeiro mamífero, tal como um paciente humano em uma variedade de formas adaptadas para a via de administração escolhida, por exemplo, oralmente ou parenteralmente, como colírio, através de vias intravenosas, intramusculares, tópicas ou subcutâneas.

[00850] Desta maneira, o composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser sistemicamente administrado, por exemplo, oralmente, em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável tal como um diluente inerte ou um carreador comestível assimilável. Eles podem ser postos em cápsulas de gelatina de casca dura ou macia, podem ser prensados em comprimidos ou podem ser incorporados diretamente ao alimento da dieta do paciente. Para administração terapêutica oral, o composto ativo pode ser combinado com um ou mais excipientes e ser usado na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes ou *wafers* e similar. Tais composições e preparações devem conter pelo menos cerca de 0,1% de composto ativo. A porcentagem das composições e preparações podem, por certo, ser variada e pode estar convenientemente entre cerca de 2 a cerca de 60% do peso de uma dada forma de dosagem unitária. A quantidade de composto ativo em tais composições terapeuticamente úteis pode ser tal de maneira que um nível de dosagem eficaz será obtido.

[00851] Os comprimidos, pastilhas, pílulas, cápsulas e similar podem incluir o que segue: ligantes tal como goma tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes tal como fosfato de dicálcio; um agente desintegrante tal como amido de milho, amido de batata, ácido algínico e similar; um lubrificante tal como estearato de magnésio; ou um agente adoçante tal como sacarose, frutose, lactose ou aspartame ou um agente saborizante tal como hortelã, óleo de *wintergreen* ou sabor de cereja pode ser adicionado. Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula, ela pode conter, em adição a materiais do tipo acima, um

carreador líquido, tal como um óleo vegetal ou um polietileno glicol. Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou para então modificar a forma física da forma de dosagem unitária sólida. Por exemplo, comprimidos, pílulas ou cápsulas podem ser revestidos com gelatina, cera, verniz ou açúcar e similar. Um xarope ou elixir pode conter o composto ativo, sacarose ou frutose como um agente adoçante, metil ou propilparabeno como conservantes, um corante e saborizante tal como sabor de cereja ou laranja. Por certo qualquer material usado na preparação de uma forma de dosagem unitária deve ser farmacêuticamente aceitável e substancialmente não tóxico nas quantidades empregadas. Ainda, o composto ativo pode ser incorporado a preparações e dispositivos de liberação sustentada.

[00852] O composto ativo pode ser também administrado intravenosamente ou intraperitonealmente através de infusão ou injeção. Soluções do composto ativo ou seus sais podem ser preparadas em água, opcionalmente misturadas com um tensoativo não tóxico. Dispersões podem ser também preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos, triacetina e suas misturas e em óleos. Sob condições comuns de armazenamento e uso, essas preparações podem conter um conservante para prevenir o crescimento de micro-organismos.

[00853] Formas de dosagem farmacêuticas exemplares para injeção ou infusão podem incluir soluções ou dispersões aquosas estéreis ou pós estéreis compreendendo o ingrediente ativo que são adaptadas para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis ou de infusão, opcionalmente encapsuladas em lipossomas. Em todos os casos, a forma de dosagem final deve ser estéril, fluida e estável sob as condições de fabricação e armazenamento. Ou carreador ou veículo líquido pode ser um meio de dispersão solvente ou líquido compreendendo, por exemplo, água, etanol, um poliol (por exemplo,

glicerol, propileno glicol, polietileno glicóis líquidos e similar), óleos vegetais ou ésteres de glicerila não tóxicos e suas misturas. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pela formação de lipossomas, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões ou pelo uso de tensoativos. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser realizada através de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico ou timerossal ou similar. Em muitos casos será preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, tampões ou cloreto de sódio. Absorção prolongada das composições injetáveis pode ser realizada através do uso nas composições de agentes de retardo de absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio ou gelatina.

[00854] Soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas através da incorporação do composto ativo na quantidade requerida no solvente apropriado com vários outros ingredientes enumerados acima, conforme requerido, seguido por esterilização em filtro. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos de preparação preferidos podem ser as técnicas de secagem a vácuo e secagem por congelamento, que podem fornecer um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente desejado adicional presente nas soluções previamente filtradas estéreis.

[00855] Para administração tópica, um composto da invenção pode ser aplicado em forma pura, por exemplo, quando eles são líquidos. No entanto, pode ser geralmente desejável administra-los à pele como composições ou formulações, em combinação com um carreador dermatologicamente aceitável, que pode ser um sólido ou um líquido.

[00856] Carreadores sólidos exemplares podem incluir sólidos finamente divididos tais como talco, argila, celulose microcristalina, sílica, alumina e similar. Carreadores líquidos úteis incluem água, álcoois ou glicóis ou misturas de água-álcool/glicol, em que os presentes

compostos podem ser dissolvidos ou dispersos em níveis eficazes, opcionalmente com o auxílio de tensoativos não tóxicos. Adjuvantes tais como fragrâncias e agentes antimicrobianos adicionais podem ser adicionados para otimizar as propriedades para um dado uso. As composições líquidas resultantes podem ser aplicadas a partir de almofadas absorventes, usadas para impregnar bandagens ou outros curativos, ou pulverizadas sobre a área afetada usando *sprays* do tipo bomba ou aerossóis.

[00857] Espessantes tais como polímeros sintéticos, ácidos graxos, sais ou ésteres de ácido graxo, álcoois graxos, células modificadas ou materiais minerais modificados podem ser também empregados com carreadores líquidos para formar pastas que podem ser espalhadas, géis, unguentos, sabões, ou similar, para aplicar diretamente à pele do usuário.

[00858] Exemplos de composições dermatológicas úteis que podem ser usadas para administrar os compostos da invenção à pele são conhecidos na técnica, por exemplo, vide Jacquet e outros (Pat. U.S. No. 4.608.392), Geria (Pat. U.S. No. 4.992.478), Smith e outros (Pat. U.S. No. 4.559.157) e Wortzman (Pat. U.S. No. 4.820.508), cada um é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00859] Dosagens úteis dos compostos da invenção podem ser determinadas comparando sua atividade *in vitro* e atividade *in vivo* em modelos de animal. Métodos para a extrapolação de dosagens eficazes em camundongos, e outros animais, para seres humanos são conhecidos na técnica; por exemplo, vide Patente U.S. No. 4.938.949, que é aqui incorporada a título de referência em sua totalidade.

[00860] Em geral, a concentração do(s) composto(s) da invenção em uma composição líquida, tal como uma loção, pode ser de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 25 por cento em peso, preferivelmente de a partir de cerca de 0,5-10 por cento em peso. A concentração em uma

composição semissólida ou sólida tal como um gel ou um pó pode ser cerca de 0,1-5% em peso, preferivelmente cerca de 0,5-2,5 por cento em peso com base no peso total da composição.

[00861] A quantidade do composto, ou um sal ativo ou derivado do mesmo, requerida para uso em tratamento, pode variar não apenas com o sal particular selecionado, mas também com a via de administração, a natureza da condição sendo tratada e a idade e condição do paciente e pode ser por fim a critério do médico ou clínico acompanhante. Em geral, no entanto, uma dose pode estar na faixa de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia.

[00862] O composto pode ser convenientemente administrado em forma de dosagem unitária; por exemplo, contendo 0,01 a 10 mg ou 0,05 a 1 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária. Em algumas modalidades, uma dose de 5 mg/kg ou menos pode ser adequada.

[00863] O ingrediente ativo pode ser administrado de maneira a obter uma concentração de pico no plasma desejada do composto ativo. A concentração de pico no plasma desejada pode ser de a partir de cerca de 0,5 μM a cerca de 75 μM , preferivelmente cerca de 1 μM a 50 μM ou cerca de 2 μM a cerca de 30 μM . Isso pode ser obtido, por exemplo, através da injeção intravenosa de uma solução 0,05 a 5% do ingrediente ativo, opcionalmente em solução salina, ou administrada oralmente como um bolo contendo entre cerca de 1 mg a cerca de 100 mg do ingrediente ativo.

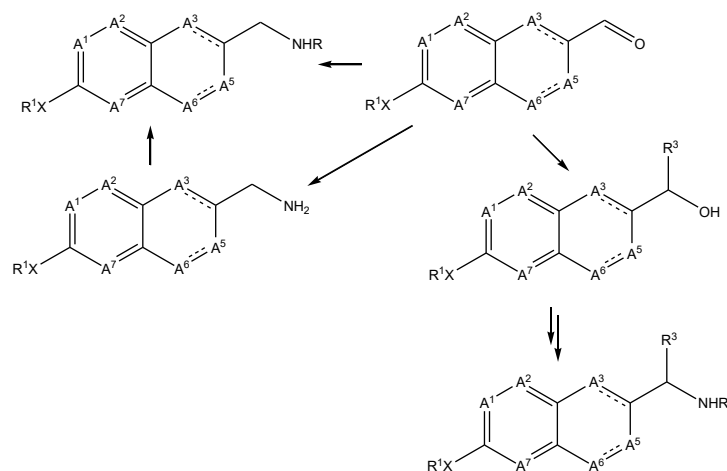
[00864] A dose desejada pode ser convenientemente apresentada em uma dose única ou doses divididas administradas em intervalos apropriados, por exemplo, como duas, três, quatro ou mais subdoses por dia. A subdose em si pode ser dividida mais, por exemplo, em várias administrações bem espaçadas diferentes; tais como inalações múltiplas de um insuflador ou através da aplicação de uma pluralidade de gotas no olho.

[00865] O método revelado pode incluir um estojo compreendendo um composto da invenção e material instrucional que pode descrever a administração do composto ou uma composição compreendendo o composto a uma célula ou a um indivíduo. Isso deve ser considerado incluir outras modalidades de estojos que são conhecidas daqueles versados na técnica, tal como um estojo compreendendo um solvente (preferivelmente estéril) para dissolução ou suspensão do composto ou composição antes da administração do composto ou composição a uma célula ou um indivíduo. Preferivelmente, o indivíduo pode ser um ser humano.

[00866] De acordo com os métodos revelados, conforme acima descrito ou discutido nos Exemplos abaixo, podem ser empregadas técnicas químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biologia molecular, microbiologia e *in vivo* convencionais que são conhecidas daqueles de habilidade na técnica. Tais técnicas são explicadas em sua totalidade na literatura.

EXEMPLOS

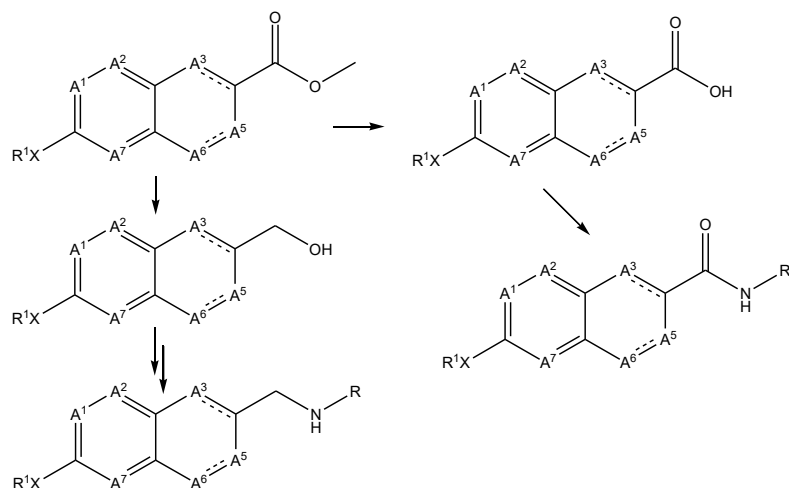
[00867] Em uma modalidade, certos compostos da invenção, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser preparados de acordo com o esquema geral 1:



[00868] Em uma modalidade, certos compostos da invenção, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser preparados de

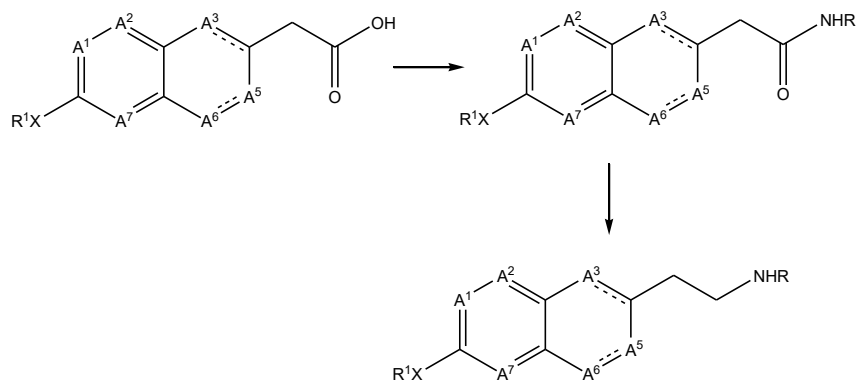
acordo com o esquema geral 2:

Esquema 2



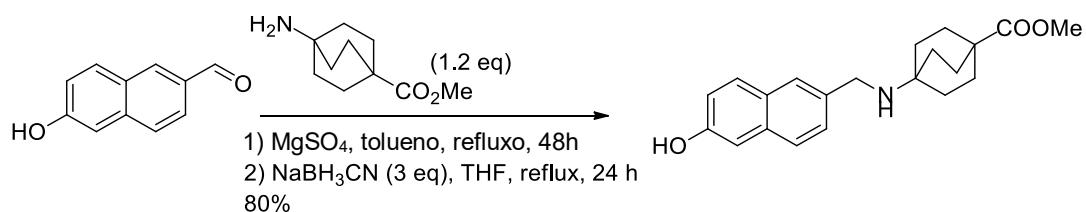
[00869] Em uma modalidade, certos compostos da invenção, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser preparados de acordo com o esquema geral 3:

Esquema 3



Exemplo 1: ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

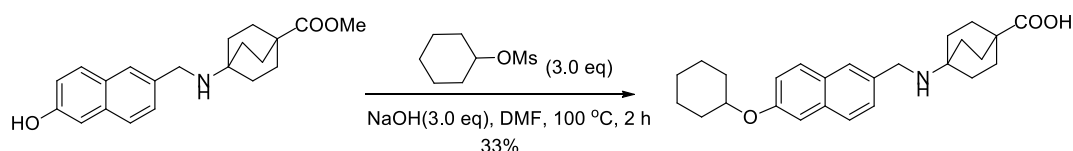
Etapas 1: 4-(((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00870] 6-hidróxi-2-naftaldeído (520 mg, 3,02 mmol, 1,0 eq) e 4-

aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila (663 mg, 3,62 mmol, 1,2 eq) foram dissolvidos em tolueno (100 mL). Sulfato de magnésio (72 mg, 0,60 mmol, 0,2 eq) foi adicionado à solução e refluxado por 48 h. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (150 mL) e cianoboroidreto de sódio (571 mg, 9,06 mmol, 3,0 eq) foi adicionado. A mistura foi refluxada por 24 h. O solvente foi removido a vácuo. Água (50 mL) foi adicionada ao resíduo e extraída com EtOAc (2×150 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca em Na₂SO₄. A fase orgânica foi concentrada para fornecer 4-(((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila como sólido amarelo (819 mg, R: 80%). ESI-MS (M+H)⁺: 340,2, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,98 (s, 1H), 8,91 (amplo, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,91-1,87 (m, 12H).

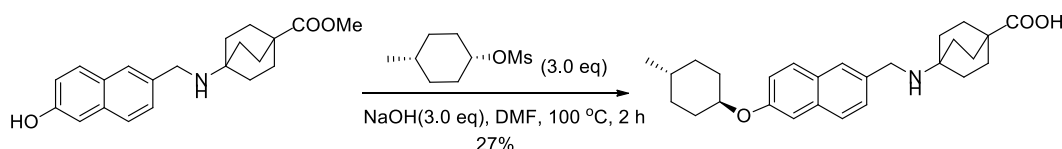
Etapas 2: ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00871] 4-(((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila (100 mg, 0,295 mmol, 1,0 eq), metanossulfonato de ciclo-hexila (100 mg, 0,885 mmol, 3,0 eq) e hidróxido de sódio (35 mg, 0,875 mmol, 3,0 eq) foram dissolvidos em DMF (2 mL). A mistura foi agitada a 100°C por 2 h. Após esfriar para rt, HCl 1 N foi adicionado para ajustar o pH = 6-7 e extraído com DCM (2×40 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em Na₂SO₄. Após filtração e concentração, o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (MeOH 65%/H₂O) para fornecer ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico como um sólido branco (40 mg, rendimento: 33% em duas etapas). ESI-MS (M+H)⁺: 408,2, ¹H

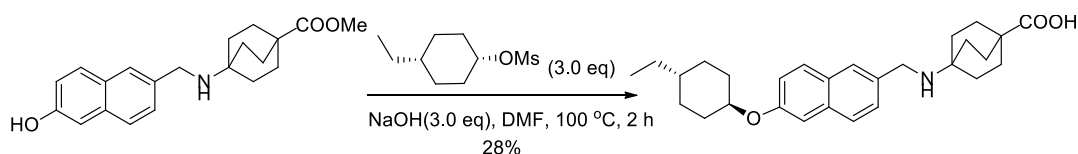
RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,04-1,99 (m, 14H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 6H).

Exemplo 2: ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00872] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 34 mg, sólido branco, rendimento: 27% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 422,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 12H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 3H), 1,09-1,06 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

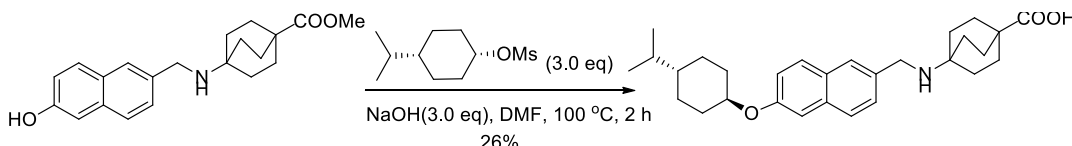
Exemplo 3: ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00873] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 36 mg, sólido branco, rendimento: 28% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 436,2, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,18 (dd,

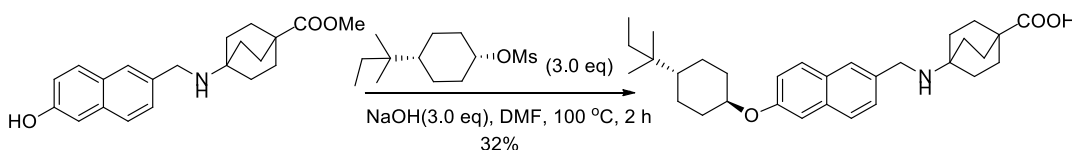
$J = 8,8, 2,4 \text{ Hz, 1H}$, 4,43-4,39 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 12H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 3H), 1,19-1,13 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H).

Exemplo 4: ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00874] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 34 mg, sólido branco, rendimento: 26% em duas etapas. ESI-MS ($M+H$)⁺: 450,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,4, 1,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,8, 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 12H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H), 1,19-1,09 (m, 3H), 0,83 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 6H).

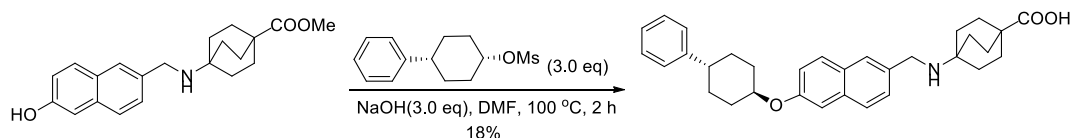
Exemplo 5: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00875] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 45 mg, sólido branco, rendimento: 32% em duas etapas. ESI-MS ($M+H$)⁺: 478,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,8, 1,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,8, 2,4 \text{ Hz}$, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H),

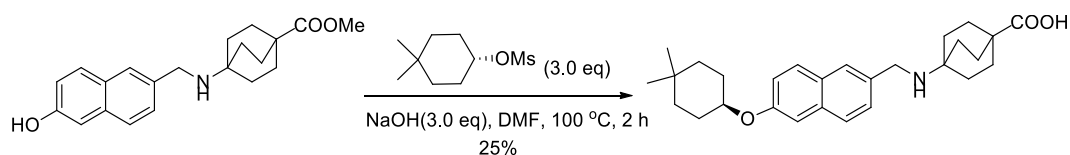
1,93-1,90 (m, 12H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,32-1,14 (m, 8H), 0,76-0,72 (m, 8H).

Exemplo 6: ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00876] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 26 mg, sólido branco, rendimento: 18% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 483,3, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 14H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H).

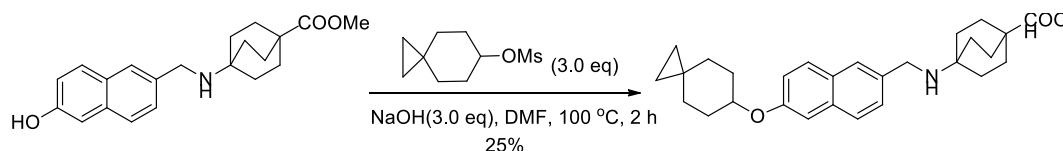
Exemplo 7: ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00877] A preparação de ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 32 mg, sólido branco, rendimento: 25% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 436,2, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,05-1,94 (m, 14H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,01 (s, 3H),

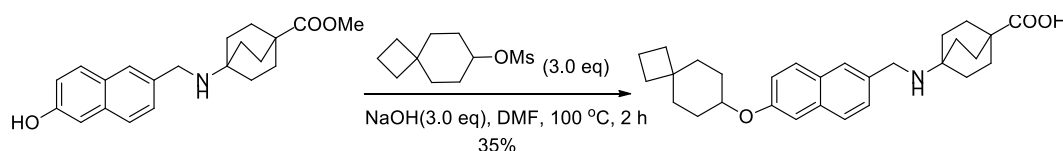
1,00 (s, 3H).

Exemplo 8: ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



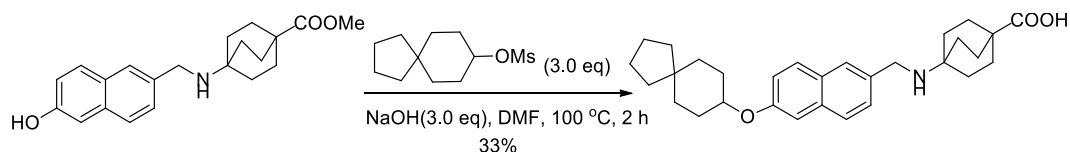
[00878] A preparação de ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 12 mg, sólido branco, rendimento: 25% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 434,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,04-1,99 (m, 14H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 2H), 0,38-0,29 (m, 4H).

Exemplo 9: ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

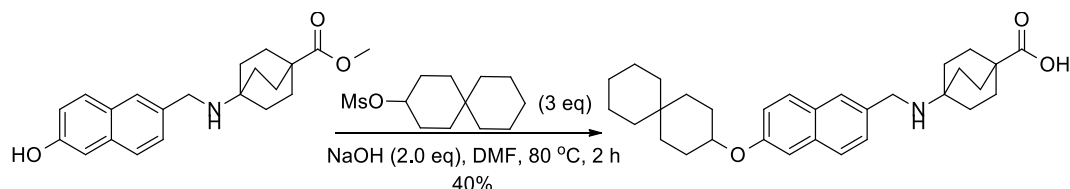


[00879] A preparação de ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 46 mg, sólido branco, rendimento: 35% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 448,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,05-1,99 (m, 12H), 1,94-1,81 (m, 10H), 1,55-1,52 (m, 4H).

Exemplo 10: ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

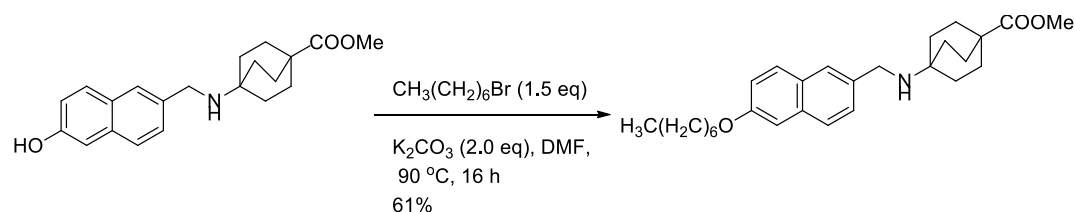
[00880] A preparação de ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 45 mg, sólido branco, rendimento: 33% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 462,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,05-1,99 (m, 14H), 1,73-1,65 (m, 8H), 1,54-1,42 (m, 6H).

Exemplo 11: ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

[00881] A preparação de ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, sólido branco, rendimento: 40% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 476,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,05-1,92 (m, 14H), 1,75-1,66 (m, 4H), 1,47 (amplo, 8H), 1,37-1,30 (m, 4H).

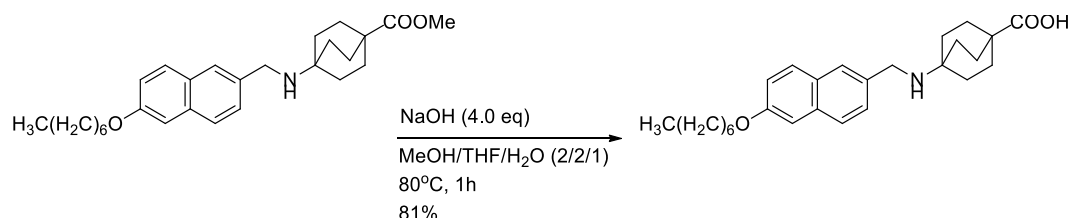
Exemplo 12: ácido 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Etapa 1: 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-

1-carboxilato de metila

[00882] A uma solução de 4-(((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila (153 mg, 0,45 mmol, 1,0 eq) em DMF (3 mL) foram adicionados 1-bromo-heptano (119 mg, 0,68 mmol, 1,5 eq) e K_2CO_3 (124 mg, 0,9 mmol, 2,0 eq). A mistura foi agitada a 90°C por 16 h. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com salmoura (50 mL) e extraída com EtOAc (60 mLx3). A fase orgânica combinada foi seca em Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa para fornecer 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila como um sólido branco (120 mg, rendimento: 61%). ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 321,1. ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 438,3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 20H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

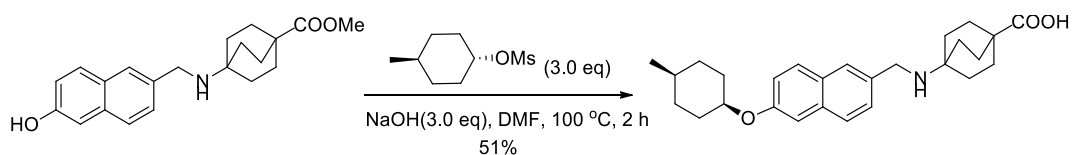
Etapa 2: ácido 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00883] A uma solução de 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila (120 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq) em MeOH/THF/ H_2O (2:2:1, 10 mL) foi adicionado NaOH (43 mg, 1,08 mmol, 4,0 eq.). A mistura foi agitada em refluxo por 1 h. Após esfriar

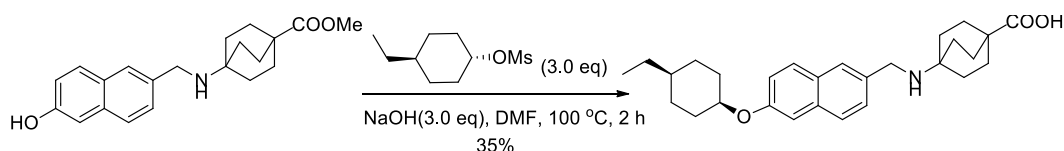
para a temperatura ambiente, a mistura foi ajustada para pH = 6 com HCl 1N e extraída com DCM (30 mLx2). A fase orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa para fornecer ácido 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico como um sólido branco (94 mg, rendimento: 81%). ESI-MS (M+H)⁺: 424,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,05-2,01 (m, 12H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 6H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 13: ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



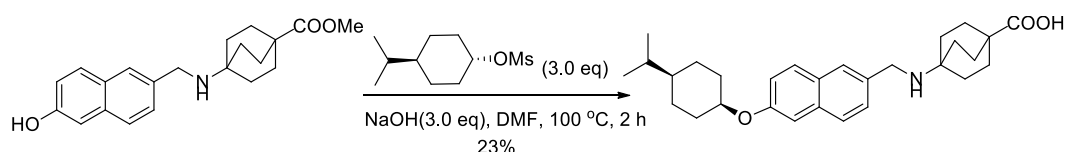
[00884] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 64 mg, sólido branco, rendimento: 51% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 422,3. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,09-2,00 (m, 14H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,57-1,54 (m, 3H), 1,46-1,43 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 14: ácido 4-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



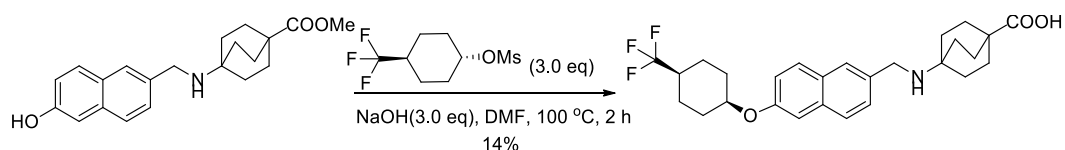
[00885] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 45 mg, sólido branco, rendimento: 35% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 436,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,10-1,99 (m, 14H), 1,67-1,59 (m, 4H), 1,44-1,30 (m, 5H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 15: ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00886] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 30 mg, sólido branco, rendimento: 23% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 450,3. ¹H RMN(400 MHz, CD₃OD) δ : 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,64-4,63 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 12H), 1,52-1,38 (m, 7H), 1,12-1,05 (m, 1H), 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

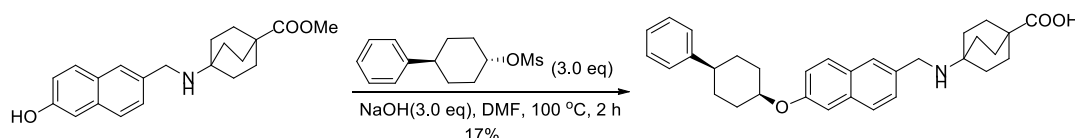
Exemplo 16: ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00887] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi

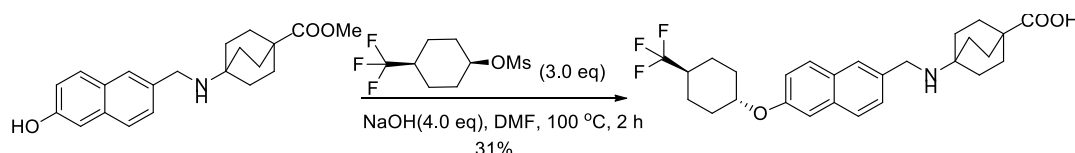
a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 20 mg, sólido branco, rendimento: 14% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 476,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,13-2,08 (m, 3H), 1,93-1,88 (m, 12H), 1,67-1,65 (m, 6H).

Exemplo 17: ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00888] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 24 mg, sólido branco, rendimento: 17% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 484,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,34-7,17 (m, 6H), 7,16-7,14 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,79-2,51 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 14H), 1,84-1,69 (m, 4H).

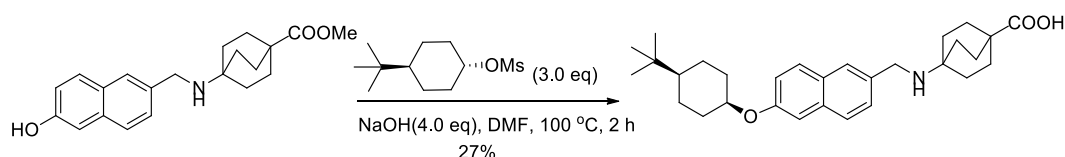
Exemplo 18: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00889] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 42 mg, sólido branco, rendimento: 31% em duas etapas. ESI-MS (M+H)⁺: 476,3. ¹H RMN (400

MHz, CD₃OD) δ : 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,23-2,20 (m, 3H), 2,05-1,99 (m, 12H), 1,79-1,72 (m, 6H).

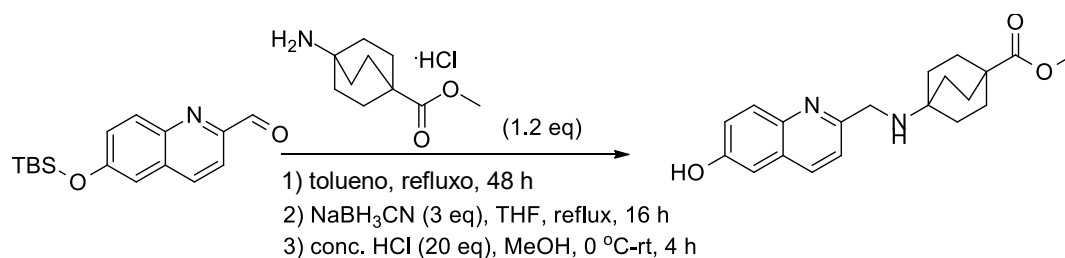
Exemplo 19: ácido 4-(((6-((*cis*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00890] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 37 mg, sólido branco, rendimento: 27% em duas etapas. ESI-MS ($M+H$)⁺: 464,3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 12H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Exemplo 20: ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Etapa 1: 4-(((6-hidroxiquinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila

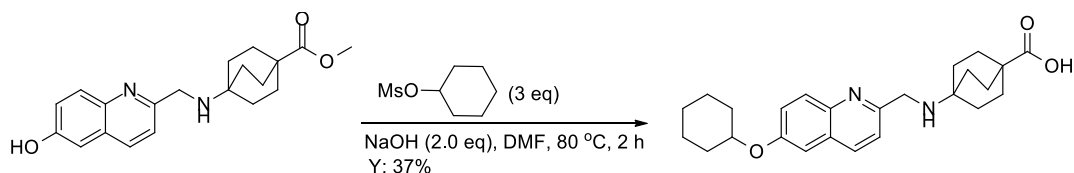


[00891] Uma mistura de 6-((terc-butildimetilsilil)oxi)quinolina-2-carbaldeído (1 g, 3,48 mmol) e sal de cloridrato de 4-amino biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila (766 mg, 4,18 mmol, 1,2 eq) em tolueno seco (200 mL) foi agitada em refluxo por 48 h. Então a

mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em THF (150 mL) e NaBH_3CN (658 mg, 10,44 mmol, 3 eq) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em refluxo por 16 h. Após concentração, EA (200 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada com H_2O (100 mLx2). A fase orgânica foi seca e concentrada para fornecer 4-(((6-((terc-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila como sólido amarelo (bruto 1,5 g), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 455,2.

[00892] A uma solução de 4-(((6-((terc-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila bruto (1,5 g, 3,3 mmol) em MeOH (100 mL) foi adicionado HCl concentrado (5,5 mL, 12 M, 20 eq.) lentamente a 0°C. Então a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. A mistura foi ajustada para pH = 8 com NaHCO_3 saturada e concentrada. O resíduo foi extraído com EA (200 mL) e lavado com H_2O (200 mLx2). A fase orgânica foi seca e concentrada para fornecer 4-(((6-hidroxiquinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila como sólido amarelo (940 mg, rendimento: 80% em duas etapas). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 341,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 6H), 1,83-1,79 (m, 6H).

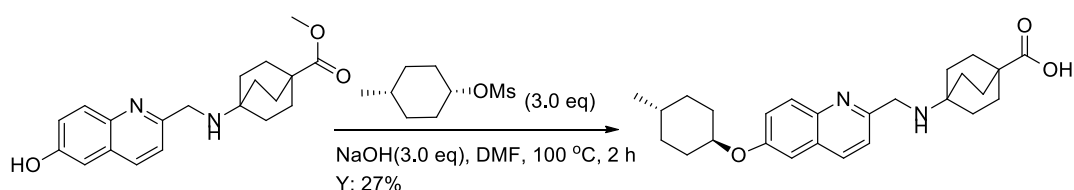
Etapa 2: ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00893] A preparação de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-

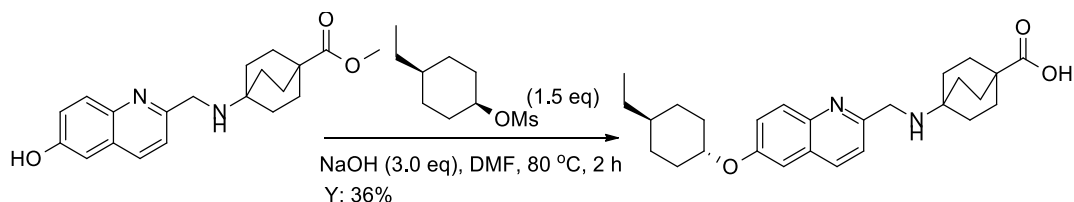
il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 40 mg, um sólido amarelo, rendimento: 37%. ESI-MS (M+H)⁺: 409,2, HPLC: 100%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,09-2,03 (m, 14H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 6H).

Exemplo 21: ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00894] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 34 mg, um sólido branco, rendimento: 27%. ESI-MS (M+H)⁺: 423,3, HPLC: 100%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 12H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 3H), 1,20-1,17 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

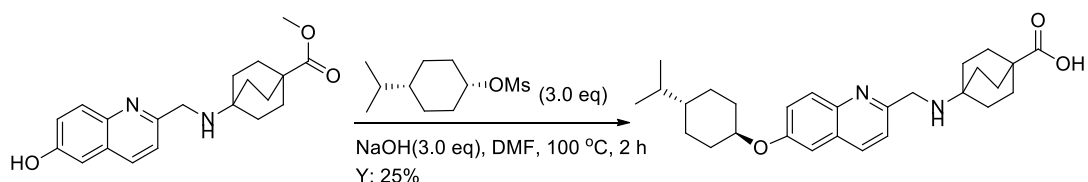
Exemplo 22: ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00895] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-

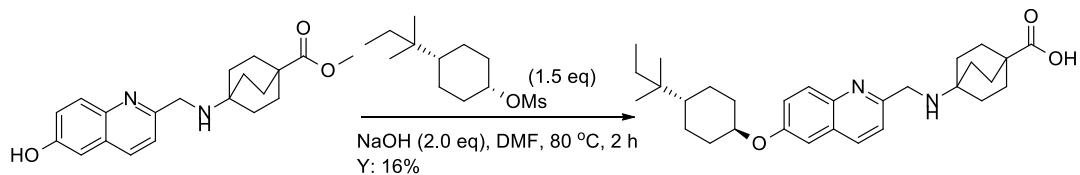
il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, um sólido amarelo, rendimento: 36%. ESI-MS (M+H)⁺: 437,2, HPLC: 98,93%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 12H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,35-1,27 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 23: ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00896] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 34 mg, um sólido branco, rendimento: 25%. ESI-MS (M+H)⁺: 451,2, HPLC: 100%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,42-4,38 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 12H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 3H), 1,29-1,23 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

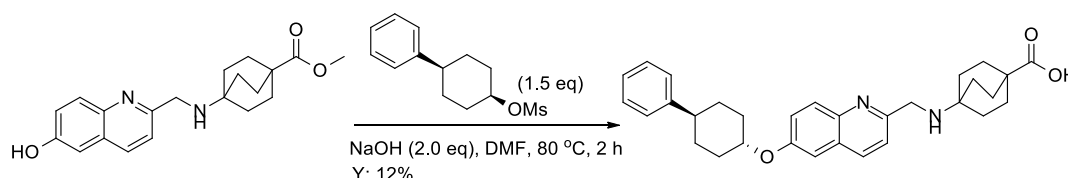
Exemplo 24: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00897] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-

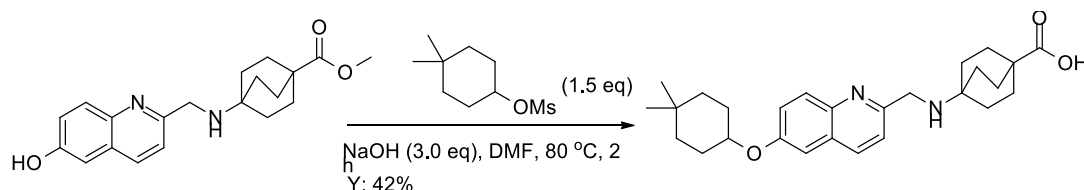
il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 24 mg, um sólido amarelo, rendimento: 16%. ESI-MS (M+H)⁺: 479,3, HPLC: 97,56%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,41-4,35 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 12H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 5H), 0,88-0,81 (m, 9H).

Exemplo 25: ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00898] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 40 mg, um sólido amarelo, rendimento: 12%. ESI-MS (M+H)⁺: 485,2, HPLC: 95,88%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,19-7,14 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 14H), 1,78-1,57 (m, 4H).

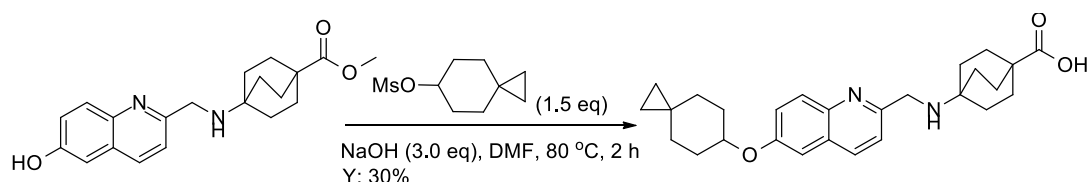
Exemplo 26: ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00899] A preparação de ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-

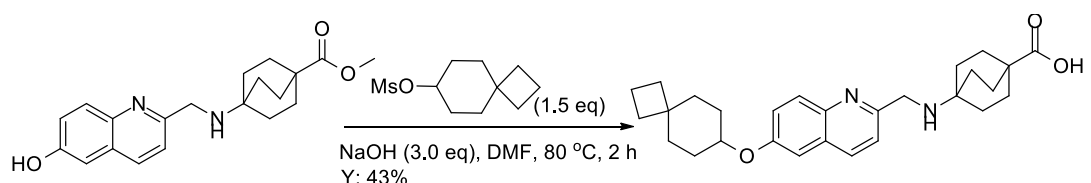
il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, um sólido amarelo, rendimento: 42%. ESI-MS (M+H)⁺: 437,3, HPLC: 100%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,03-1,95 (m, 14H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Exemplo 27: ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00900] A preparação de ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 20 mg, um sólido branco, rendimento: 30%. ESI-MS (M+H)⁺: 435,0, HPLC: 100%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,04-2,01 (m, 14H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 2H), 0,37-0,30 (m, 4H).

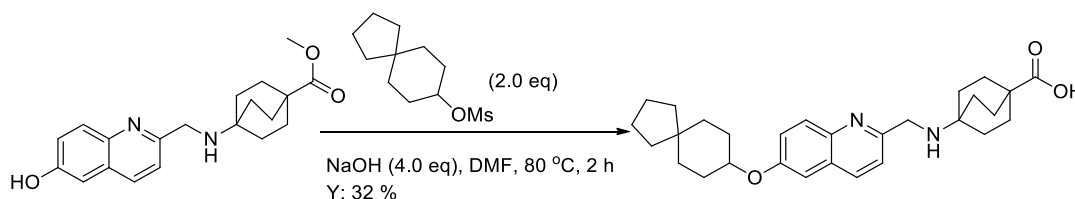
Exemplo 28: ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00901] A preparação de ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 80 mg, um sólido

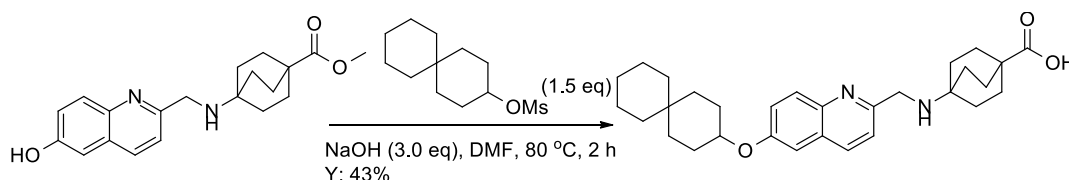
amarelo, rendimento: 43%. ESI-MS (M+H)⁺: 449,2, HPLC: 99,68%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,03-2,01 (m, 12H), 1,98-1,80 (m, 10H), 1,65-1,50 (m, 4H).

Exemplo 29: ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00902] A preparação de ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 44 mg, um sólido branco, rendimento: 32%. ESI-MS (M+H)⁺: 463,2, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,04-2,02 (m, 14H), 1,65-1,72 (m, 8H), 1,46-1,54 (m, 6H).

Exemplo 30: ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

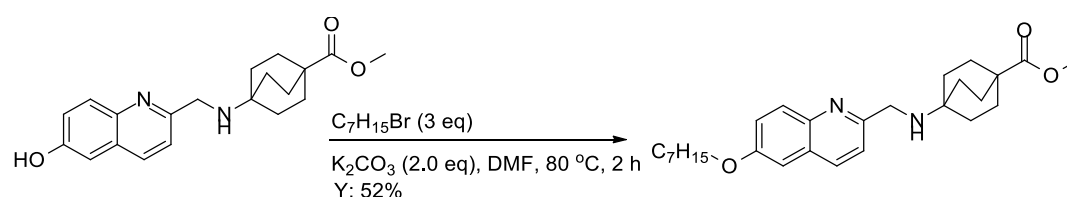


[00903] A preparação de ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 60 mg, um sólido amarelo, rendimento: 43%. ESI-MS (M+H)⁺: 477,3, HPLC: 100%. ¹H

RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,54-4,31 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,02-1,92 (m, 14H), 1,77-1,68 (m, 4H), 1,50-1,46 (m, 8H), 1,38-1,30 (m, 4H).

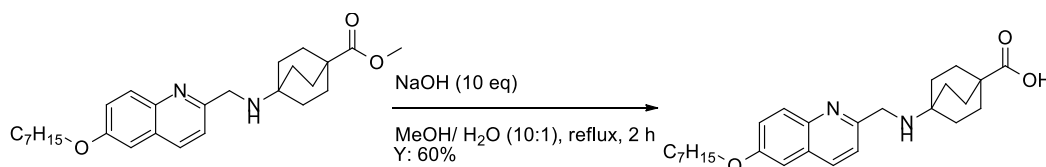
Exemplo 31: 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

Etapas 1: 4-(((6-(heptiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila



[00904] A preparação de 4-(((6-(heptiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila foi a mesma que aquela de 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila. 60 mg, um sólido amarelo, rendimento: 52%. ESI-MS (M+H)⁺: 439,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,98-1,94 (m, 12H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 6H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

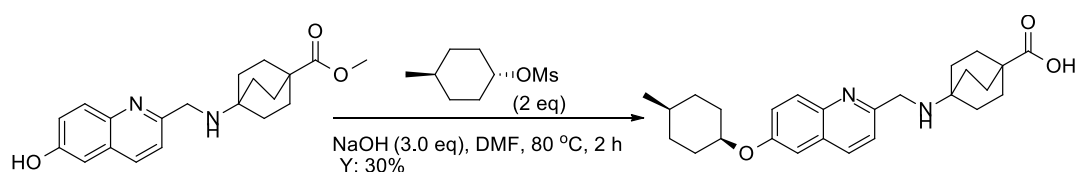
Etapas 2: 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



[00905] A preparação de 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 35 mg, um sólido amarelo, rendimento: 60%. ESI-MS (M+H)⁺: 425,3, HPLC: 95,53%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,27 (d,

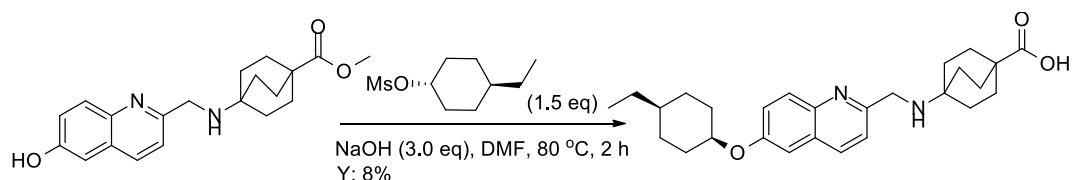
$J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,04-1,98 (m, 12H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 6H), 0,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Exemplo 32: ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00906] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, um sólido amarelo, rendimento: 30%. ESI-MS ($M+H$)⁺: 423,3, HPLC: 100%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,09-1,97 (m, 14H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 3H), 1,45-1,41 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

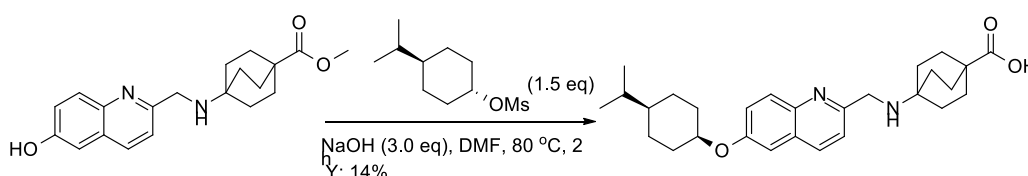
Exemplo 33: ácido 4-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00907] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 10 mg, um sólido amarelo, rendimento: 8%. ESI-MS ($M+H$)⁺: 436,9, HPLC: 100%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H),

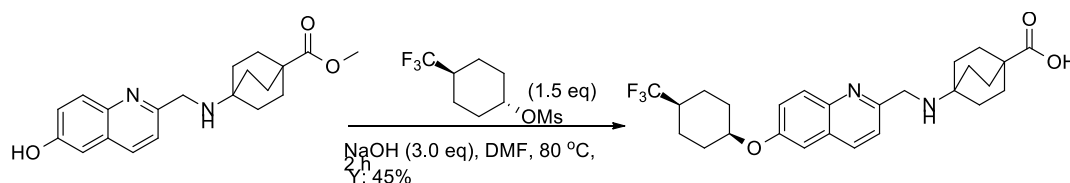
7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,11-2,06 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 12H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,34-1,30 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Exemplo 34: ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00908] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 35 mg, um sólido amarelo, rendimento: 60%. ESI-MS ($M+H$)⁺: 451,3, HPLC: 100%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 12H), 1,69-1,46 (m, 7H), 1,25-1,17 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

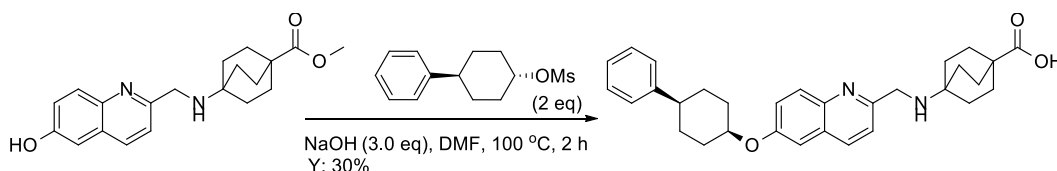
Exemplo 35: ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00909] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 70 mg, um sólido amarelo, rendimento: 60%. ESI-MS ($M+H$)⁺: 477,2, HPLC: 100%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,48

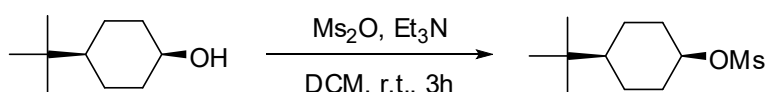
(s, 2H), 2,28-2,20 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 12H), 1,81-1,71 (m, 6H).

Exemplo 36: ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00910] A preparação de ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, um sólido amarelo, rendimento: 30%. ESI-MS ($M+H$)⁺: 485,2, HPLC: 97,27%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 16H), 1,73-1,70 (m, 2H).

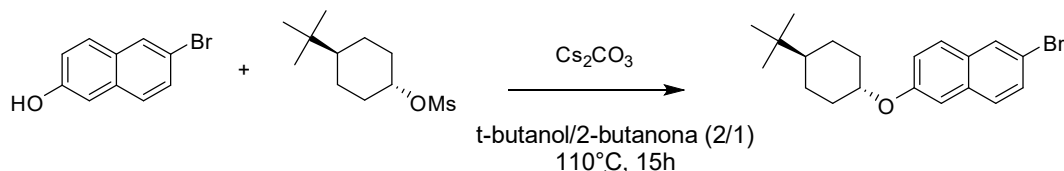
Exemplo 37: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
Etapa 1: metanossulfonato de *cis*-4-*terc*-Butilciclo-hexila



[00911] *Cis*-4-*t*-butilciclo-hexanol (6,0 g, 38,5 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em diclorometano (10 mL). Então anidrido metanossulfônico (8,03 g, 46,2 mmol, 1,1 eq.) foi adicionado à mistura lentamente a 0°C. Então trietilamina (6,4 mL, 46,2 mmol, 1,5 eq.) foi adicionado à mistura e a mistura agitada em temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi extraída com diclorometano e a camada orgânica foi concentrada para fornecer produto como um pó branco (8,0 g, rendimento: 90%). O produto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,99-4,98 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,14-2,12 (m, 2H),

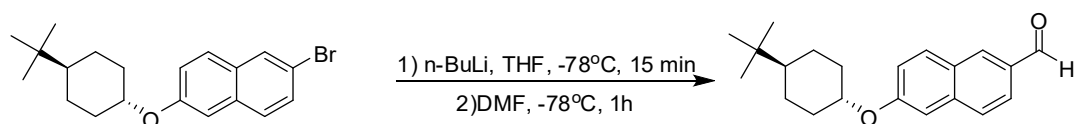
1,65-1,28 (m, 7H), 0,84 (s, 9H).

Etapa 2: 2-Bromo-6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclo-hexiloxi)naftaleno



[00912] 6-Bromonaftalen-2-ol (CAS no. 15231-91-1) (3,0 g, 14,8 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em uma mistura de t-butanol/2-butanona (4 mL/2 mL). Então carbonato de césio (12 g, 37,2 mmol, 2,5 eq.) foi adicionado à mistura e a mistura foi agitada a 110°C por 10 min. Então metanossulfonato de *trans*-4-*terc*-butilciclo-hexila (3,48 g, 16,2 mmol, 1,1 eq.) foi adicionado à mistura. A suspensão foi agitada a 110°C sob uma atmosfera de nitrogênio por 15 h. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi purificada através de cromatografia de coluna de sílica-gel usando éter de petróleo como eluente para fornecer 2-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclo-hexiloxi)naftaleno como um sólido amarelo claro (1,7 g, rendimento: 32%). ESI-MS: 361,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,45-1,09 (m, 5H), 0,89 (s, 9H).

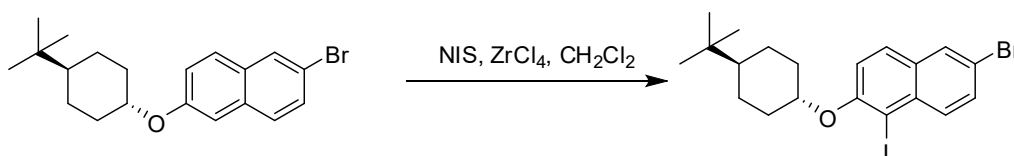
Etapa 3: 6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclo-hexiloxi)-2-naftaldeído



[00913] 2-Bromo-6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclo-hexiloxi)naftaleno (2,249 g, 6,25 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em THF (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio. Então a mistura foi esfriada para -78°C e uma solução de n-BuLi em THF (1,5 M, 7,5 mL, 18,8 mmol, 3,0 eq.) foi adicionada em gotas à mistura. A mistura foi agitada a -78°C por 15 min. Então DMF (2,4 mL, 31,2 mmol, 5,0 eq.) foi adicionado à mistura e agitado a -78°C

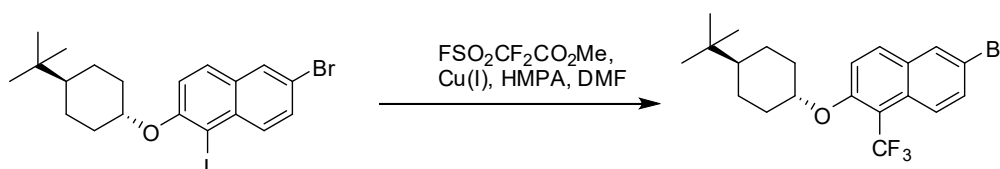
por 1 h. Quando a reação estava completa, HCl 1M foi adicionado para ajustar o pH para 6. A mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi concentrada e purificada através de cromatografia de sílica-gel usando éter de petróleo/acetato de etila (10/1) como eluente para fornecer 6-(*trans*-4-*terc*-butilciclo-hexiloxi)-2-naftaldeído como um sólido branco (1,16 g, 60%). EDI-MS: 311,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,11 (m, 5H), 0,82 (s, 9H).

Etapa 4: 6-Bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butilciclo-hexiloxi)-1-iodonaftaleno



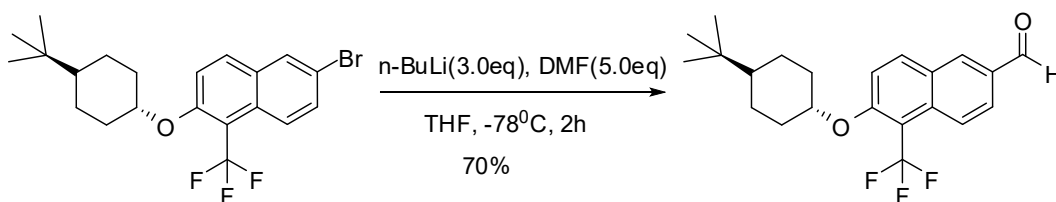
[00914] Uma solução de 2-bromo-6-(*trans*-4-*terc*-butilciclo-hexiloxi)naftaleno (160,0 g, 444,4 mmol) em cloreto de metileno (2,5 L) foi purgada sob uma atmosfera de argônio. N-Iodossuccinimida (202,1 g, 888,8 mmol) e tetracloreto de zircônio (20,4 g, 88,9 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. A reação foi monitorada através de ¹H RMN e mostrou conversão completa em produto após 30 minutos. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida para fornecer ~250 g de produto bruto como um sólido marrom. O material bruto foi purificado através de cromatografia de sílica-gel com hexanos para fornecer 200 g de produto desejado como um sólido marrom (rendimento: 92,6%). EDI-MS: 487,1 (M+H)⁺.

Etapa 5: 6-Bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butilciclo-hexiloxi)-1-(trifluormetil)naftaleno



[00915] Uma solução de 6-bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butilciclo-hexiloxi)-1-iodonaftaleno (210,0 g, 433 mmol), hexametilfosforamida (386,4 g, 2,16 mol; 5 eq) em *N,N*-dimetilformamida (2,0 L) foi desgaseificada através de agitação sob vácuo e substituição do vácuo com argônio (4 vezes). A esta mistura foi adicionado iodeto de cobre(I) (140,0 g, 735 mmol; 1,7 eq.) e fluorsulfonildifluoracetato de metila (415 g, 2,16 mol; 5 eq.). A mistura de reação foi aquecida para 80°C sob uma atmosfera de argônio. Após agitar por 6 h, cromatografia de camada fina mostrou conversão completa em produto. Solução de NaHCO₃ saturada foi adicionada para ajustar o pH final para 9~10 seguido pela adição de EtOAc (3,5 L). A mistura foi extraída com EtOAc (2,5Lx3) e lavada com salmoura (1,0Lx4), então seca em Na₂SO₄ (500 g). O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 195 g de produto bruto como um sólido esbranquiçado pegajoso com pureza >90%, que foi purificado através de cromatografia de sílica-gel com EtOAc 0-30% em hexanos para fornecer o produto final (156 g, rendimento: 84,3%). EDI-MS: 430,0 (M+H)⁺.

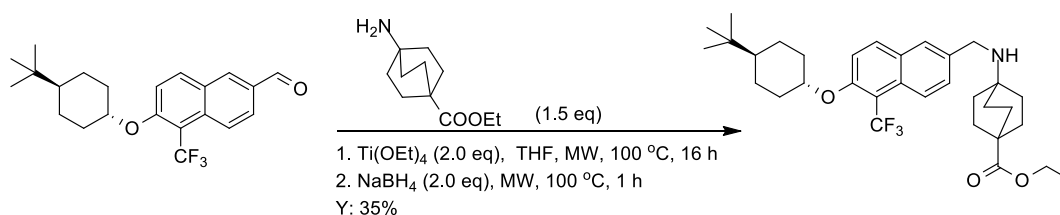
Etapas 6: 6-(*trans*-4-*terc*-Butilciclo-hexiloxi)-5-(trifluormetil)-2-naftaldeído



[00916] A uma solução de 6-bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butilciclo-hexiloxi)-1-(trifluormetil)naftaleno (1 g, 2,3 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado n-BuLi (2,8 mL, 2,5M em THF, 3,0 equiv.) em gotas a -78°C em 30 min, então DMF (840 mg, 11,5 mmol, 5,0 equiv.) foi adicionado lentamente a -78°C. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 1,5 h. Então solução de NH₄Cl saturada foi adicionada à mistura para extinguir a reação. A mistura foi extraída com EtOAc e purificada através de cromatografia em sílica-gel (éter de petróleo:acetato de etila 10:1) para fornecer produto 6-(*trans*-4-*terc*-butilciclo-hexiloxi)-5-(trifluormetil)-2-

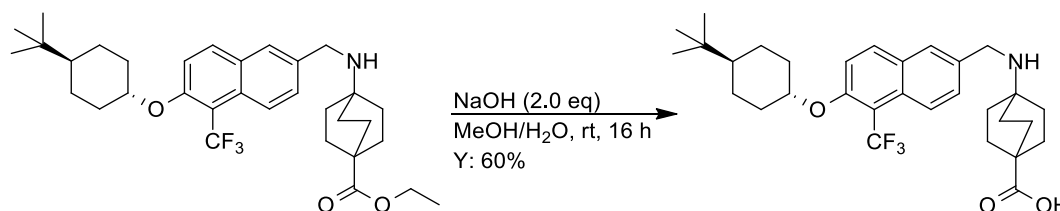
naftaldeído como um sólido amarelo (608 mg, rendimento: 70%). ESI-MS: 379,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,13 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,98-8,01 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,21 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,49-1,58 (q, 2H), 1,10-1,17 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Etapla 7: 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila



[00917] A preparação de 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila foi similar àquela de 4-(((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila, sólido amarelo, 60 mg, R: 35%. ESI-MS (M+H)⁺: 560,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,07 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 12H), 1,24-1,02 (m, 8H), 0,87 (s, 9H).

Etapla 8: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

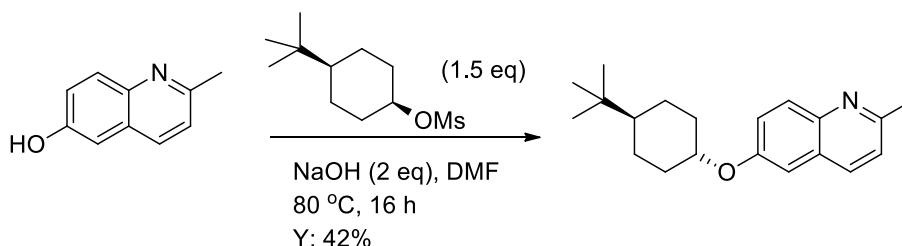


[00918] Ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, como um sólido branco, 35 mg, R: 60%. ESI-MS (M+H)⁺: 532,3. HPLC: 100,00%; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,05-1,98 (m,

12H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,23-1,11 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

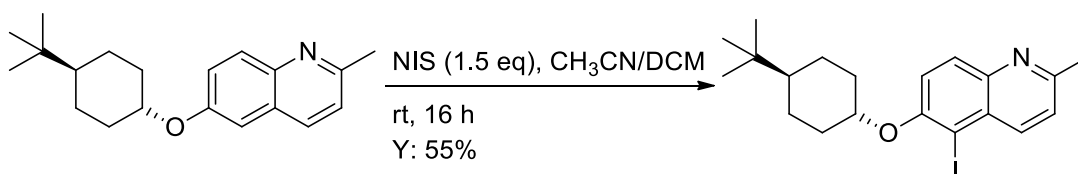
Exemplo 38: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Etapa 1: 6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)-2-metilquinolina



[00919] Uma mistura de 2-metilquinolin-6-ol (2 g, 12,6 mmol, 1 eq.), Metanossulfonato de *cis*-4-*tert*-butilciclo-hexila (4,42 g, 18,9 mmol, 1,5 eq) e NaOH (1,06 g, 25,2 mmol, 2 eq) em DMF (6 mL) foi agitada a 80°C por 16 h. Então H₂O (15 mL) foi adicionada à mistura de reação que foi extraída com EA (30mLx2). A camada orgânica coletada foi seca (Na₂SO₄) e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel (PE:EA = 20:1) para fornecer 6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)-2-metilquinolina como um sólido amarelo, 1,6 g, R: 42%. ESI-MS (M+H)⁺: 298,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,19-1,10 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

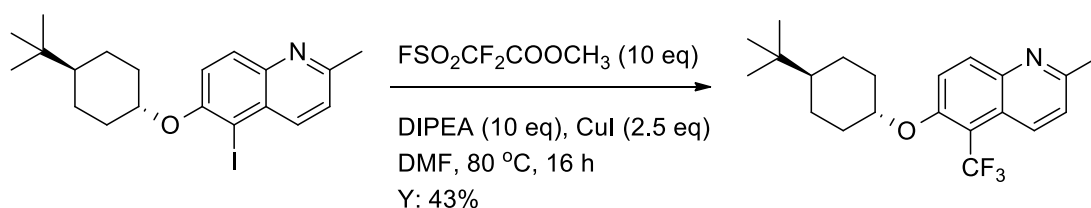
Etapa 2: 6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-iodo-2-metilquinolina



[00920] A preparação de 6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-iodo-2-metilquinolina foi a mesma que aquela de 6-bromo-2-(*trans*-4-*tert*-butilciclo-hexiloxi)-1-iodonaftaleno, 1,35 g, como um sólido amarelo, R: 55%. ESI-MS (M+H)⁺: 424,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:

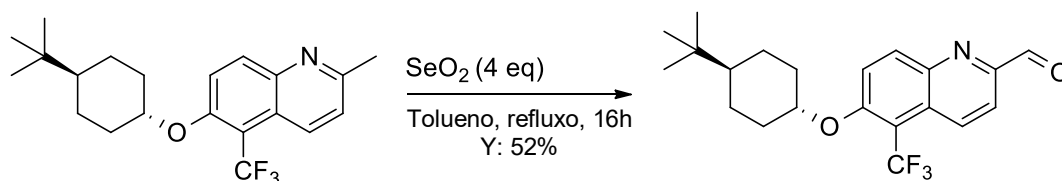
8,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,11-1,09 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Etapa 3: 6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-2-metil-5-(trifluormetil)quinolina



[00921] A preparação de 6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-2-metil-5-(trifluormetil)quinolona foi a mesma que aquela de 6-bromo-2-(*trans*-4-terc-butilciclo-hexiloxi)-1-(trifluormetil)naftaleno, 550 mg, como um sólido amarelo, R: 43%. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 366,3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

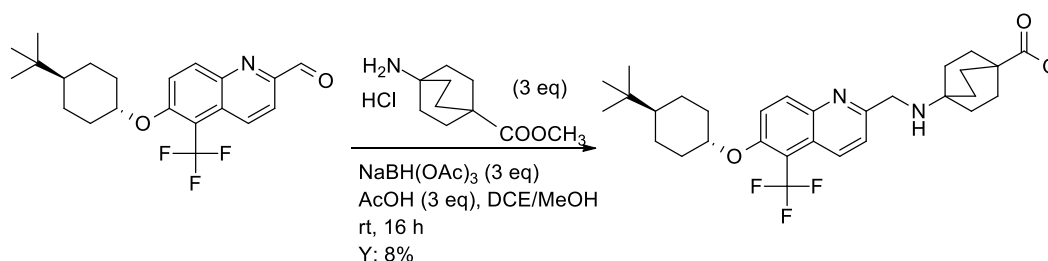
Etapa 4: 6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolina-2-carbaldeído



[00922] Uma mistura de 6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-2-metil-5-(trifluormetil)quinolina (550 mg, 1,51 mmol, 1 eq) e SeO_2 (670 mg, 6,04 mmol, 4 eq) em tolueno (8 mL) foi refluxada por 16 h. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado através de coluna de sílica-gel para fornecer 6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolina-2-carbaldeído (PE:EA = 20:1) como um sólido amarelo, 320 mg, R: 52%,

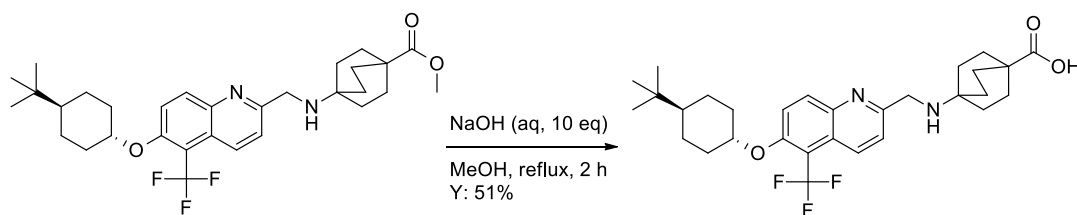
ESI-MS (M+H)⁺: 380,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,17 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Etapa 5: 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila



[00923] A preparação de 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila foi a mesma que aquela de 4-(((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila, 20 mg, como um sólido amarelo, R: 8%. ESI-MS (M+H)⁺: 547,3.

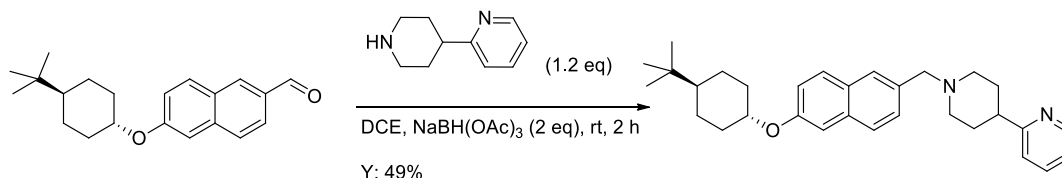
Etapa 6: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00924] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico; 10 mg, como um sólido amarelo, R: 51%. ESI-MS (M+H)⁺: 533,3. HPLC: 92,11%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,13-2,11 (m, 2H), 1,93 (amplo, 10H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,45-1,38 (m,

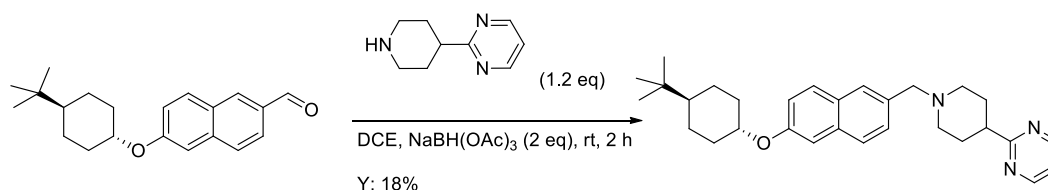
2H), 1,23-1,10 (m, 4H), 1,05-0,97 (m, 1H), 0,81 (s, 9H).

Exemplo 39: 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina



[00925] Uma mistura de 6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (100 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq), 2-(piperidin-4-il)piridina (62 mg, 0,38 mmol, 1,2 eq) e NaBH(OAc)₃ (136 mg, 0,64 mol, 2,0 eq) em DCE (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Água (20 mL) foi adicionada à mistura. A camada orgânica foi lavada com salmoura (20 mL), seca em Na₂SO₄ e concentrada para fornecer 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina como um sólido branco (72 mg, R: 49%). ESI-MS (M+H)⁺: 457,0, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 3H), 2,29-2,10 (m, 6H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

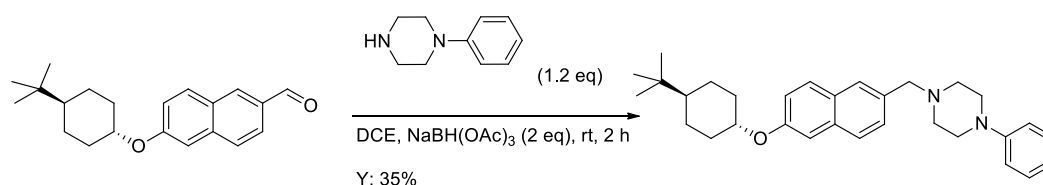
Exemplo 40: 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)pirimidina



[00926] A preparação de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)pirimidina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 8,8 mg, como óleo amarelo, R: 18%. ESI-

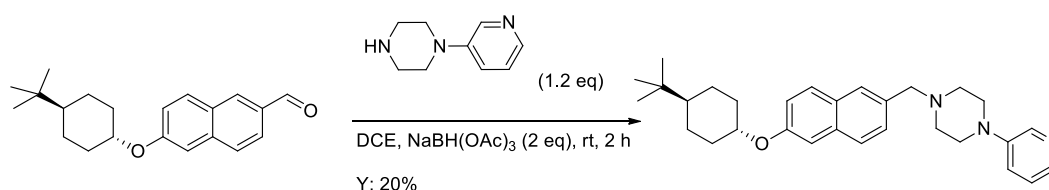
MS (M+H)⁺: 458,2, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 6H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,16-1,13 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Exemplo 41: 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperazina



[00927] A preparação de 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperazina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 64 mg, como um sólido amarelo, R: 35%. ESI-MS (M+H)⁺: 457,0, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,77 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,14-3,12 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 4H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,33-1,02 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

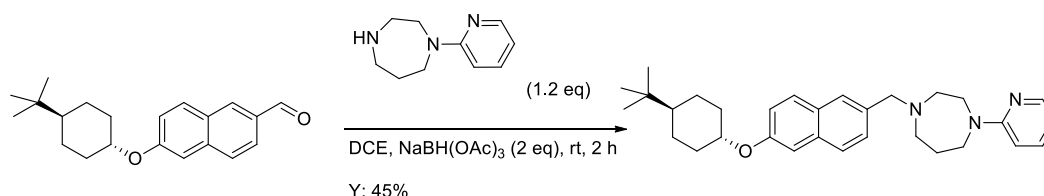
Exemplo 42: 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-3-il)piperazina



[00928] A preparação de 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-3-il)piperazina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 30 mg, como um sólido amarelo, R: 41%.

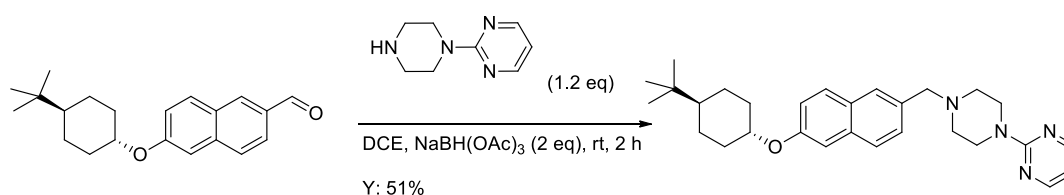
ESI-MS (M+H)⁺: 458,0, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,43-3,40 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H), 1,22-1,16 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 1H), 0,82 (s, 9H).

Exemplo 43: 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)-1,4-diazepano



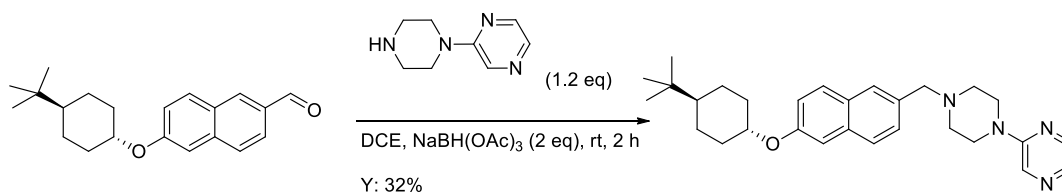
[00929] A preparação de 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)-1,4-diazepano foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 93 mg, como um sólido amarelo, R: 45%. ESI-MS (M+H)⁺: 472,2, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 3H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 3H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

Exemplo 44: 2-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina



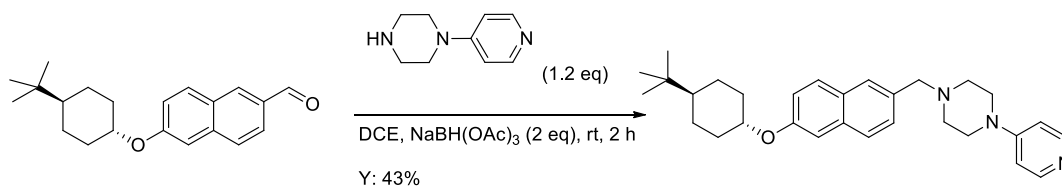
[00930] A preparação de 2-(4-((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 85 mg, como um sólido amarelo, R: 51%. ESI-MS (M+H)⁺: 459,3, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,30 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,57 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,85-4,65 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,80-2,80 (m, 6H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Exemplo 45: 2-(4-((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirazina



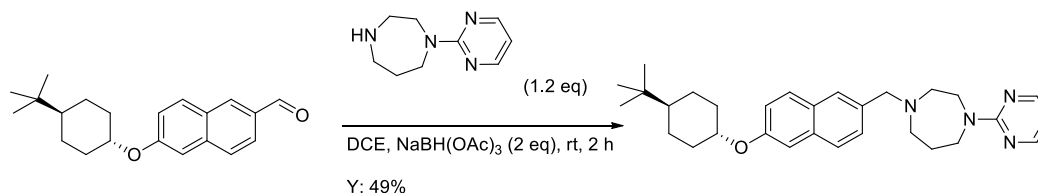
[00931] A preparação de 2-(4-((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirazina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 89 mg, como um sólido amarelo, R: 51%. ESI-MS (M+H)⁺: 459,3, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,32 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,91-4,90 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,50-3,48 (m, 4H), 2,30-2,27 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,33-1,14 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

Exemplo 46: 1-((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-4-il)piperazina



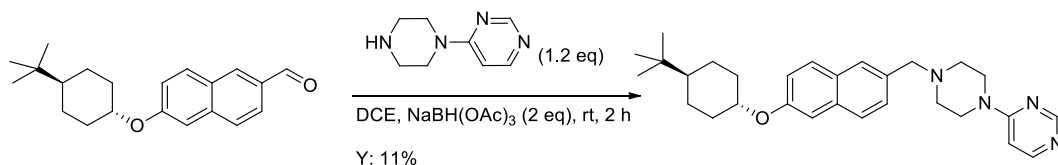
[00932] A preparação de 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-4-il)piperazina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 44 mg, como um sólido amarelo, R: 43%. ESI-MS (M+H)⁺: 458,0, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,14 (s, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,38-4,35 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,18-3,16 (m, 4H), 2,51-2,49 (m, 4H), 2,21-2,19 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,38-1,03 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

Exemplo 47: 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepano



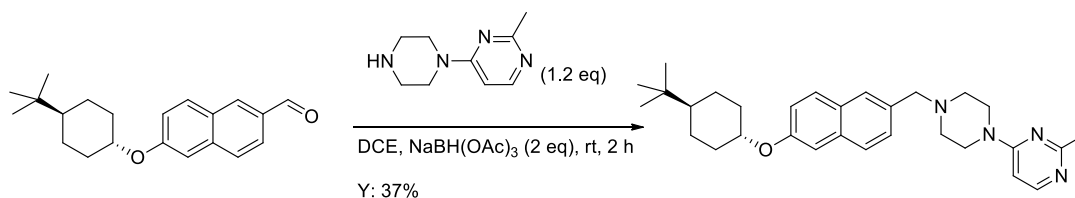
[00933] A preparação de 1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepano foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 90 mg, como um sólido amarelo, R: 49%. ESI-MS (M+H)⁺: 473,4, HPLC: 98,35%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,00-3,58 (m, 5H), 3,32-3,20 (m, 3H), 2,25-2,22 (m, 4H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,39-1,36 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H), 1,09-1,06 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Exemplo 48: 4-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina



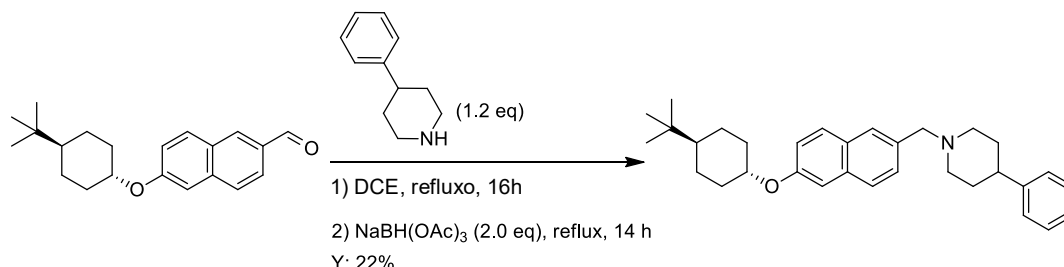
[00934] A preparação de 4-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 9 mg, como óleo amarelo, R: 11%. ESI-MS (M+H)⁺: 459,2, HPLC: 93,96%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,58 (s, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 3H), 4,03-4,00 (m, 4H), 3,21-3,19 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,34-1,02 (m, 5H), 0,82 (s, 9H).

Exemplo 49: 4-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidina



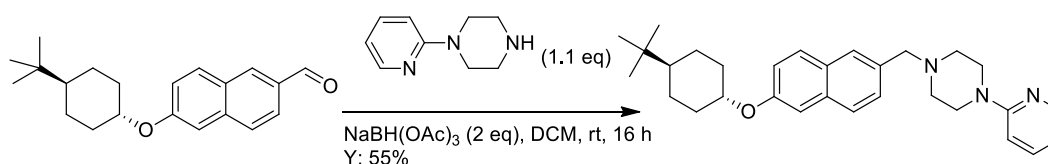
[00935] A preparação de 4-(4-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 30 mg, como um sólido amarelo, R: 37%. ESI-MS (M+H)⁺: 473,0, HPLC: 98,76%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 4H), 3,28-3,26 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,36-1,01 (m, 5H), 0,81 (s, 9H).

Exemplo 50: 1-((6-(((trans-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperidina



[00936] A preparação de 1-((6-(((trans-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperidina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-(((trans-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 34 mg, como um sólido branco, R: 22%. ESI-MS (M+H)⁺: 456,3, HPLC: 97,45%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

Exemplo 51: 1-((6-(((trans-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina

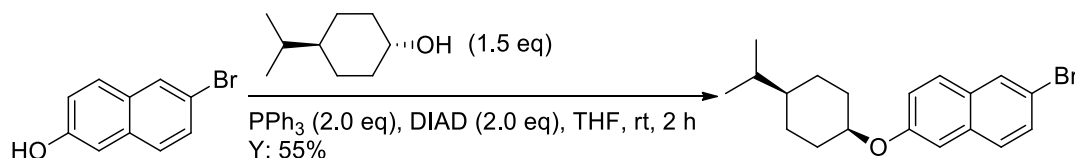


[00937] A preparação de 1-((6-(((trans-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-(((trans-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina, 200 mg, como um sólido branco, R: 55%. ESI-MS (M+H)⁺: 458,2, HPLC: 97,89%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 6,8, 4,8 Hz, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,51-

2,48 (m, 4H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,33-1,07 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

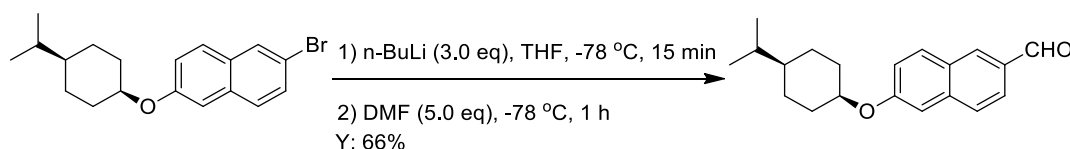
Exemplo 52: 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina

Etapa 1: 2-bromo-6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftaleno



[00938] A uma mistura de 6-bromonaftalen-2-ol (1,39 g, 6,25 mmol, 1,0 eq), *trans*-4-isopropil ciclo-hexanol (1,33 g, 9,38 mmol, 1,5 eq) e PPh₃ (3,28 g, 12,5 mmol, 2,0 eq) em THF seco (30 mL) foi rapidamente adicionado DIAD (2,53 g, 12,5 mmol, 2,5 eq.) em uma porção a 0° C sob N₂. Então a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado através de coluna de sílica-gel com PE como eluente para fornecer 2-bromo-6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftaleno como um sólido branco (1,18 g, R: 55%). ESI-MS (M+H)⁺: 347,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 7H), 1,10-1,04 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

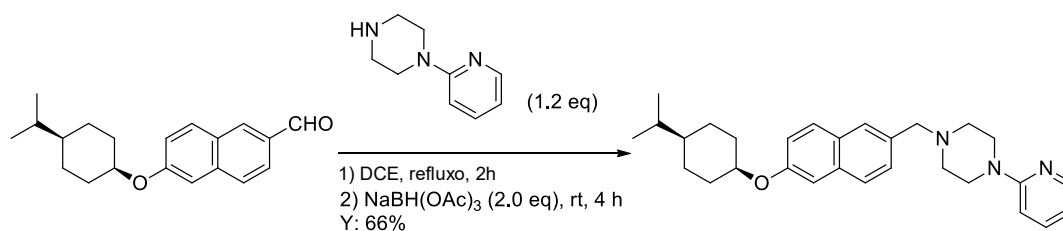
Etapa 2: 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído



[00939] 2-Bromo-6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftaleno (1,18 g, 3,4 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em THF seco (20 mL) e esfriado para -78°C sob N₂. n-BuLi (6,4 mL, 1,6 M, 3,0 eq.) foi adicionado à solução. A mistura foi agitada a -78°C por 15 min e DMF (1,2 mL, 17,0 mmol, 5,0 eq.) foi adicionado. A mistura foi agitada a -78°C por 1 h e então lavada com água (20 mL) e extraída com EtOAc (20 mLx2). A fase orgânica

combinada foi lavada com salmoura (20 mL), seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (PE/EA=40/1) para fornecer 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído como um sólido amarelo (657 mg, R: 66%). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 297,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 7H), 1,19-1,14 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Etapa 3: 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina

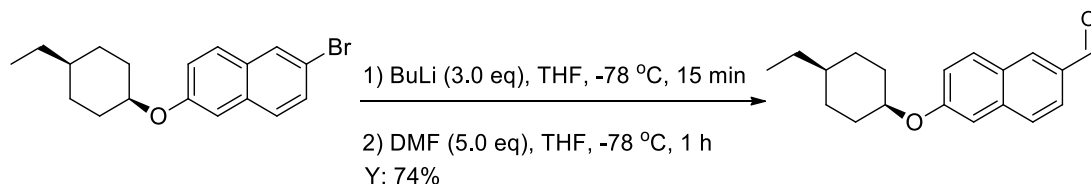


[00940] Uma mistura de 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (107 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq) e 1-(piridin-2-il)piperazina (70 mg, 0,432 mmol, 1,2 eq) em DCE (15 mL) foi agitada em refluxo por 2 h. Após esfriar para a temperatura ambiente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (153 mg, 0,72 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado à mistura e agitado em temperatura ambiente por 4 h. Água (15 mL) foi adicionada à mistura e a mistura foi extraída com DCM (20mLx2). A fase orgânica combinada foi lavada com água (15 mL) e salmoura (20 mL), seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa para fornecer 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 77 mg, como goma branca, R: 66%. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 444,3, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,00 (dd, $J = 5,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,42 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,36-3,34 (m,

4H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,53-1,33 (m, 7H), 1,07-1,05 (m, 1H), 0,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

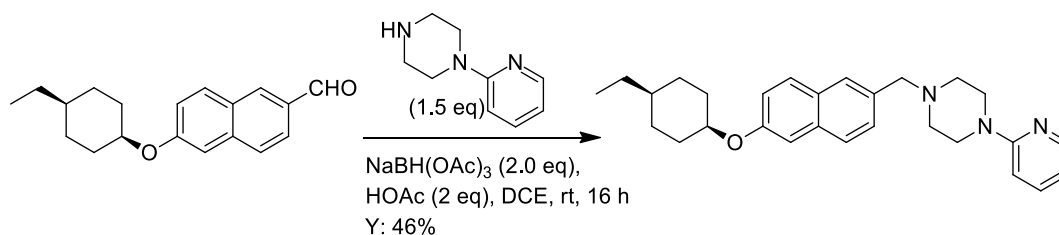
Exemplo 53: 1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina

Etapa 1: 6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído



[00941] A preparação de 6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído foi a mesma que aquela de 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído. 440 mg, como um sólido amarelo, R: 74%. ESI-MS ($M+H$)⁺: 283,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 4H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 3H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 2: 1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina

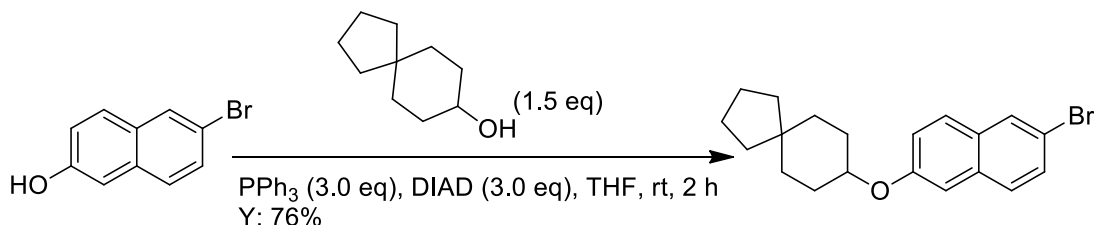


[00942] A preparação de 1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina foi a mesma que aquela de 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 90 mg, como um sólido amarelo, R: 46%. ESI-MS ($M+H$)⁺: 430,3, HPLC: 99,53%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,16 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 4H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 4H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,71-1,60

(m, 4H), 1,47-1,30 (m, 5H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

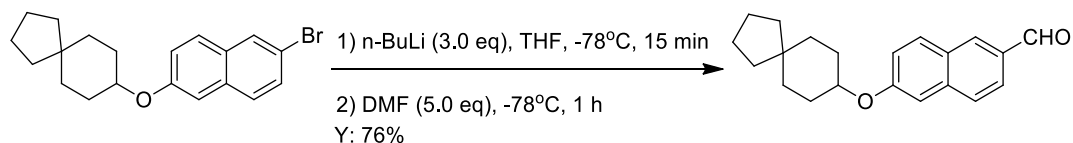
Exemplo 54: 1-(piridin-2-il)-4-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperazina

Etapa 1: 2-bromo-6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftaleno



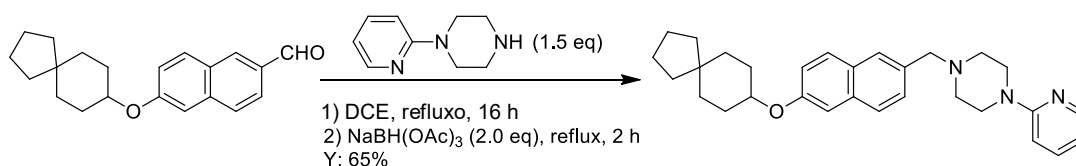
[00943] A preparação de 2-bromo-6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftaleno foi a mesma que aquela de 2-bromo-6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftaleno. 1,09 g, como um sólido branco, R: 76%. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 359,1.

Etapa 2: 6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)-2-naftaldeído



[00944] A preparação de 6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)-2-naftaldeído foi a mesma que aquela de 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído. 700 mg, como um sólido amarelo, R: 76%. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 309,2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 8H), 1,51-1,38 (m, 6H).

Etapa 3: 1-(piridin-2-il)-4-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperazina



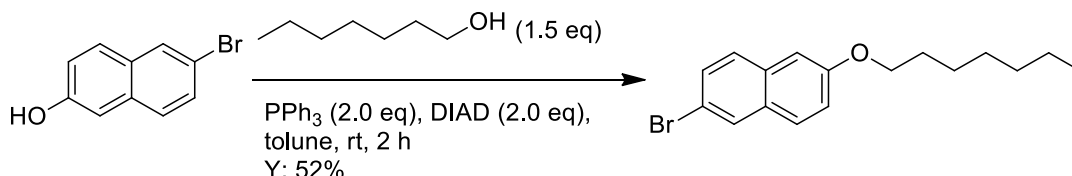
[00945] A preparação de 1-(piridin-2-il)-4-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperazina foi a mesma que aquela de 1-((6-((*cis*-

4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina.

144 mg, como um sólido branco, R: 65%. ESI-MS (M+H)⁺: 456,3, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,39-4,37 (m, 3H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,31-3,29 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 8H), 1,38-1,27 (m, 6H).

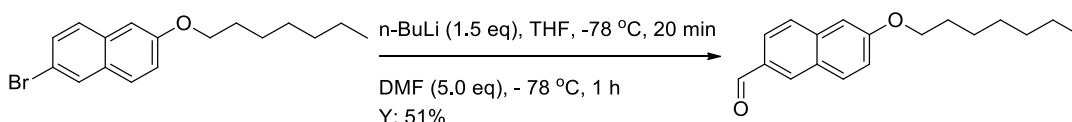
Exemplo 55: 1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina

Etapa 1: 2-bromo-6-(heptiloxi)naftaleno



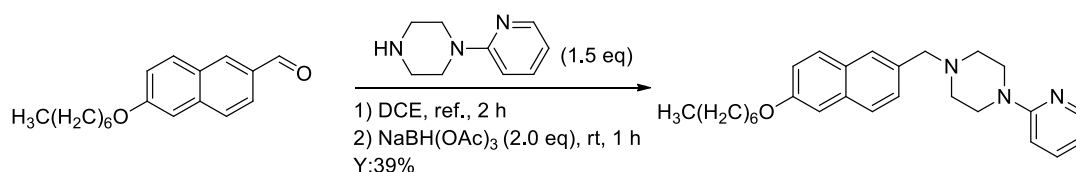
[00946] A preparação de 2-bromo-6-(heptiloxi)naftaleno foi a mesma que aquela de 2-bromo-6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftaleno. 1,2 g, como um sólido amarelo, R: 52%. ESI-MS (M+H)⁺: 321,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 6H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2: 6-(heptiloxi)-2-naftaldeído



[00947] A preparação de 6-(heptiloxi)-2-naftaldeído foi a mesma que aquela de 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído. 516 mg, como um sólido amarelo, R: 51%. ESI-MS (M+H)⁺: 270,1.

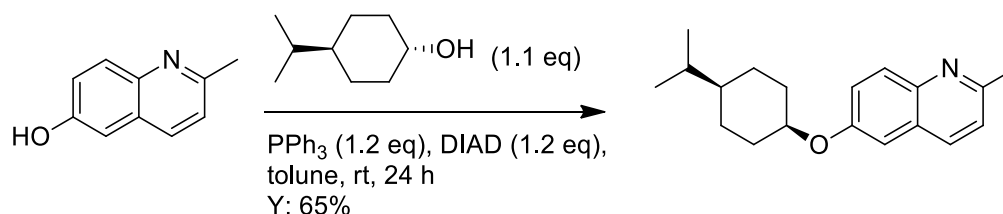
Etapa 3: 1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina



[00948] A preparação de 1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina foi a mesma que aquela de 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 29 mg, como um sólido amarelo, R: 39%. ESI-MS (M+H)⁺: 418,2, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (td, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 6,8, 5,2 Hz, 1H), 5,00-4,96 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,79-3,77 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 8H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Exemplo 56: 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)quinolina

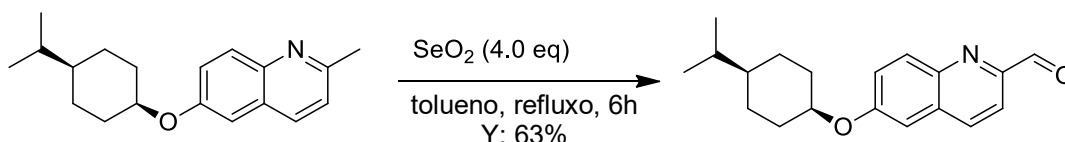
Etapa 1: 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-metilquinolina



[00949] A uma mistura de 2-metilquinolin-6-ol (2,0 g, 12,6 mmol, 1,0 eq), *trans*-4-isopropil ciclo-hexanol (1,96 g, 13,8 mmol, 1,1 eq) e PPh₃ (3,96 g, 15,1 mmol, 1,2 eq) em tolueno seco (60 mL) foi rapidamente adicionado DIAD (3,05 g, 15,1 mmol, 1,2 eq.) em uma porção a 0°C sob N₂. Então a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado através de coluna de sílica-gel (PE:EA=10:1) para fornecer 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-metilquinolina como óleo amarelo (2,43 g, R: 65%). ESI-MS (M+H)⁺: 284,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,91 (d, *J*

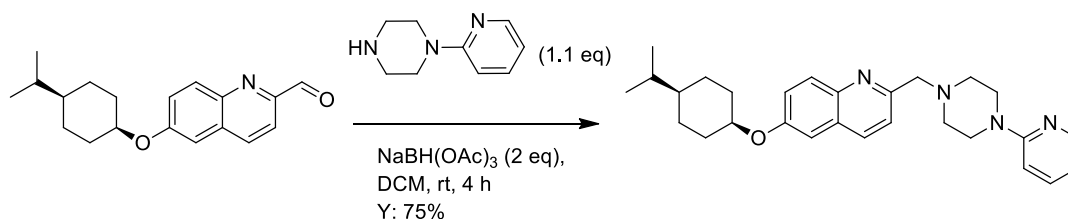
= 9,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 7H), 1,26-1,23 (m, 1H), 0,91-0,85 (m, 6H).

Etapa 2: 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolina-2-carbaldeído



[00950] A uma solução de 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-metilquinolina (2,34 g, 8,27 mmol, 1,0 eq) em tolueno seco (100 mL) foi adicionado SeO_2 (3,67 g, 33,1 mmol, 4,0 eq.). A mistura de reação foi aquecida para refluxo com agitação por 6 h. Após esfriar para a temperatura ambiente e filtragem, o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado através de coluna de sílica-gel (PE/EA = 10:1) para fornecer 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolina-2-carbaldeído como um sólido amarelo pálido (1,5 g, R: 63%). ESI-MS ($M+H$)⁺: 298,1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,19 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,66-1,47 (m, 7H), 1,18-1,16 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 3: 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)quinolina

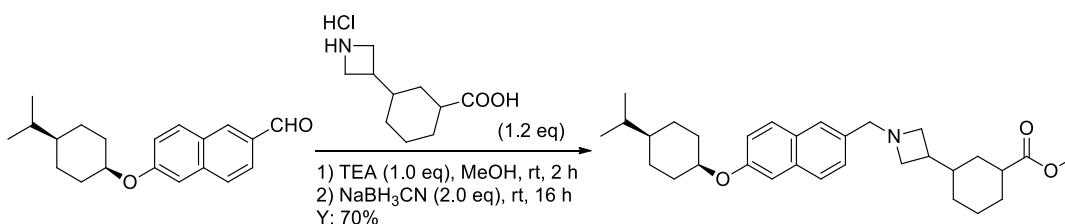


[00951] A preparação de 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)quinolina foi a mesma que aquela de 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 135 mg, como goma amarelo pálido, R: 75%. ESI-MS

(M+H)⁺: 445,3, HPLC: 99,31%-99,36%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,97-3,94 (m, 4H), 3,49-3,47 (m, 4H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,67-1,68 (m, 7H), 1,24-1,20 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

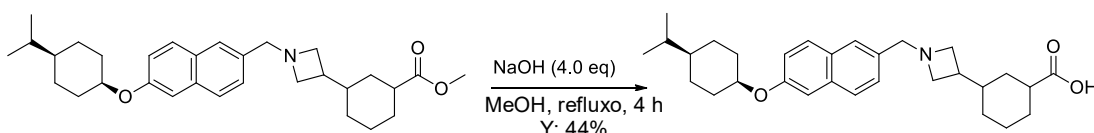
Exemplo 57: ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

Etapla 1: 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila



[00952] A uma mistura de 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (160 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq) e cloridrato do ácido 3-(azetidin-3-il)-ciclo-hexanocarboxílico (142 mg, 0,648 mmol, 1,2 eq.) em MeOH (10 mL) foi adicionado TEA (55 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq.). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Então NaBH₃CN (68 mg, 1,08 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente por 16 h. Após concentração, o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa para fornecer 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila como um sólido branco (180 mg, R: 70%). ESI-MS (M+H)⁺: 478,4.

Etapla 2: ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

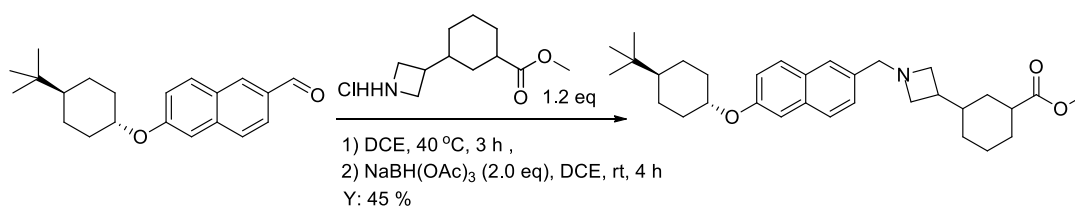


[00953] A uma solução de 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-

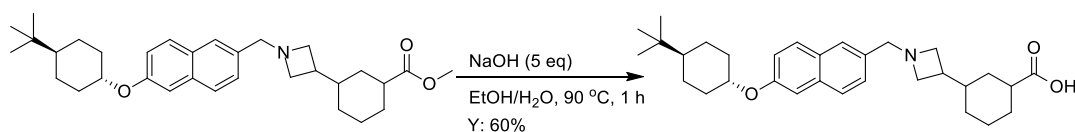
hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila (180 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq) em MeOH (10 mL) foi adicionado NaOH (61 mg, 1,52 mmol, 4,0 eq.) em H₂O (1 mL). A solução de reação foi aquecida para 65°C por 4 h com agitação. Após esfriar para rt, HCl 1N foi adicionado para ajustar o pH = 6. Então o solvente foi evaporado a vácuo para fornecer sólido amarelo, que foi purificado através de HPLC preparativa para fornecer ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico. 77 mg, como um sólido branco, R: 44%. ESI-MS (M+H)⁺: 464,3, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,76-4,75 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 2H), 4,23-3,96 (m, 4H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 3H), 1,68-1,45 (m, 9H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,24-1,17 (m, 1H), 1,03-0,78 (m, 8H).

Exemplo 58: ácido 3-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

Etapas 1: 3-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexanocarboxilato de metila



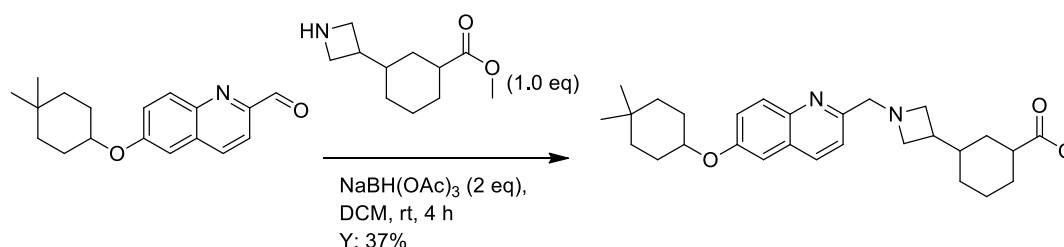
[00954] A preparação de 3-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexanocarboxilato de metila foi a mesma que aquela de 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexanocarboxilato de metila. 80 mg, como um sólido amarelo, R: 45%. ESI-MS (M+H)⁺: 492,3.
Etapas 2: ácido 3-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico



[00955] A preparação de ácido 3-(1-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexanocarboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexanocarboxílico. 40 mg, como um sólido branco, R: 60%. ESI-MS (M+H)⁺: 478,3, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75-7,67 (m, 3H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 16 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,97-3,88 (m, 4H), 3,61-3,48 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 3H), 2,03-1,75 (m, 4H), 1,52-1,37 (m, 5H), 1,28-1,05 (m, 5H), 0,89 (s, 9H).

Exemplo 59: ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

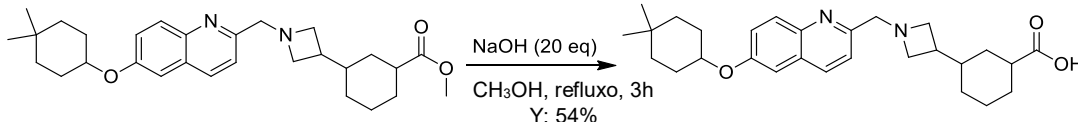
Etapas 1: 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila



[00956] A preparação de 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila foi a mesma que aquela de 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila. 78 mg, como goma amarela, R: 37%. ESI-MS (M+H)⁺: 465,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 2H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 3H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 3H), 1,36-1,28 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H),

0,88-0,85 (m, 1H).

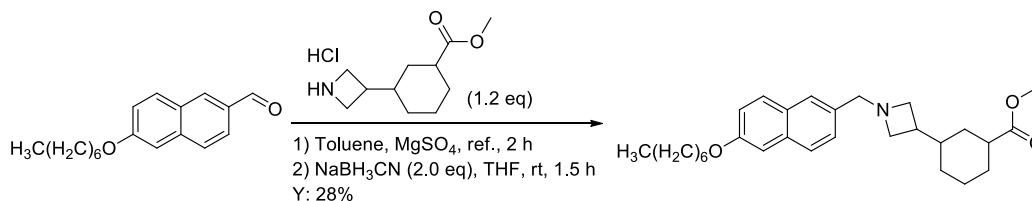
Etapa 2: ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico



[00957] A preparação de ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico. 36 mg, como goma amarela, R: 54%. ESI-MS (M+H)⁺: 451,2, HPLC: 96,10%-98,29%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,39-4,38 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 5H), 1,78-1,72 (m, 7H), 1,41-1,36 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,88-0,86 (m, 1H).

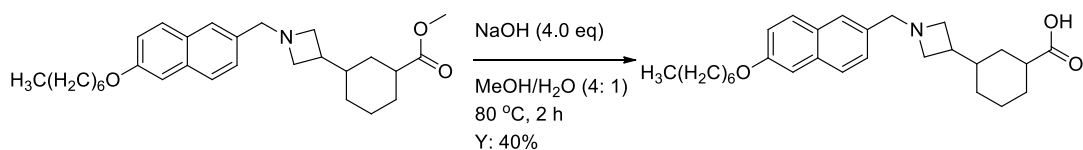
Exemplo 60: ácido 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

Etapa 1: 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila



[00958] A preparação de 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila foi a mesma que aquela de 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano de metila. 1,2 g, como um sólido amarelo, R: 28%. ESI-MS (M+H)⁺: 452,3.

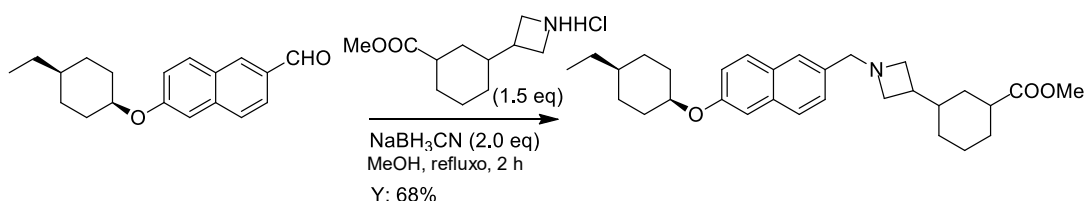
Etapa 2: ácido 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico



[00959] A preparação de ácido 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxílico. 22 mg, como um sólido amarelo, R: 40%. ESI-MS (M+H)⁺: 438,0, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 4H), 4,00-3,96 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 5H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,50-1,28 (m, 8H), 1,01-0,90 (m, 5H).

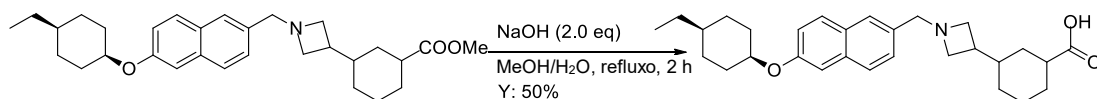
Exemplo 61: ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxílico

Etapla 1: 3-(1-((6-((-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila



[00960] A preparação de 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila foi a mesma que aquela de 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila. 100 mg, como um sólido branco, R: 68%. ESI-MS (M+H)⁺: 464,3.

Etapla 2: ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxílico

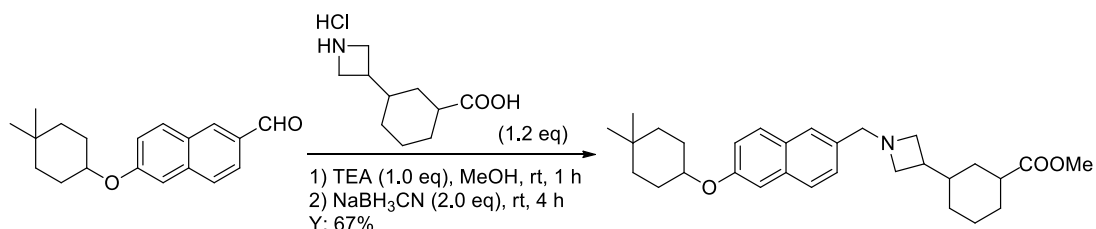


[00961] A preparação de ácido 3-(1-((6-((-4-etilciclo-

hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico. 40 mg, como um sólido branco, R: 50%. ESI-MS (M+H)⁺: 450,2, HPLC: 98,19%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,43 (amplo, 2H), 4,14-4,08 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,08-1,84 (m, 5H), 1,69-1,58 (m, 6H), 1,46-1,30 (m, 7H), 0,96-0,79 (m, 4H).

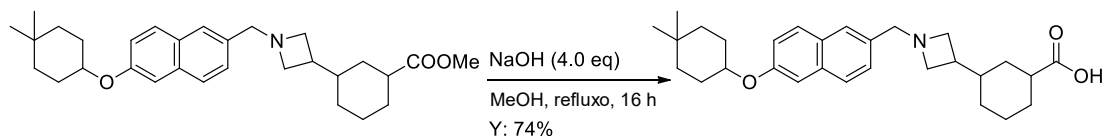
Exemplo 62: ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

Etapas 1: 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila



[00962] A preparação de 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila foi a mesma que aquela de 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila. 110 mg, como um sólido branco, R: 67%. ESI-MS (M+H)⁺: 464,3.

Etapas 2: ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

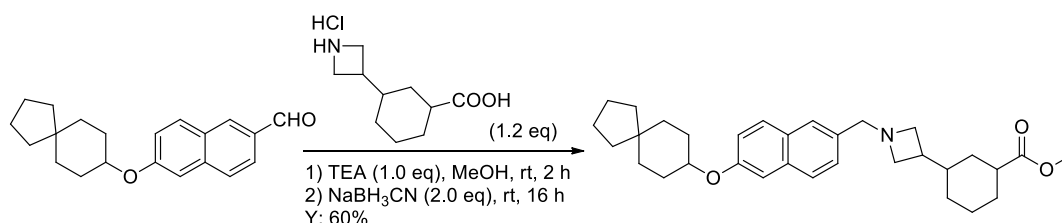


[00963] A preparação de ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico. 78 mg,

como um sólido branco, R: 74%. ESI-MS (M+H)⁺: 450,3, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,39-4,29 (m, 3H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 5H), 1,66-1,41 (m, 6H), 1,27-1,16 (m, 4H), 0,88-0,66 (m, 8H).

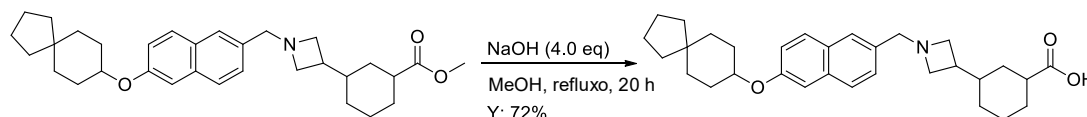
Exemplo 63: ácido 3-(1-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

Etapa 1: 3-(1-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila



[00964] A preparação de 3-(1-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila foi a mesma que aquela de 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila. 160 mg, como um sólido branco, R: 60%. ESI-MS (M+H)⁺: 490,3.

Etapa 2: ácido 3-(1-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

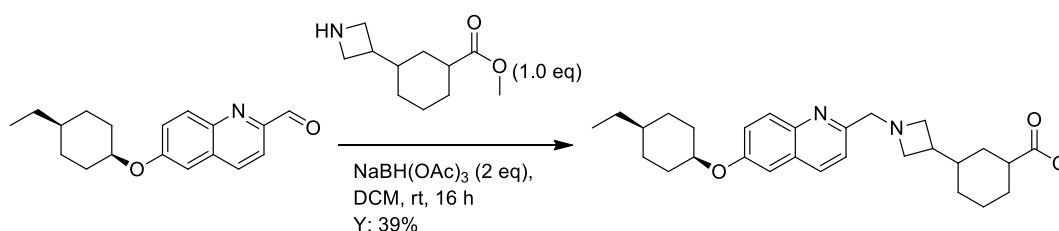


[00965] A preparação de ácido 3-(1-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico. 113 mg, como um sólido branco, R: 60%. ESI-MS (M+H)⁺: 446,2, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* =

2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,22-3,97 (m, 4H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 5H), 1,73-1,61 (m, 10H), 1,56-1,41 (m, 6H), 1,37-1,28 (m, 2H), 1,02-0,80 (m, 2H).

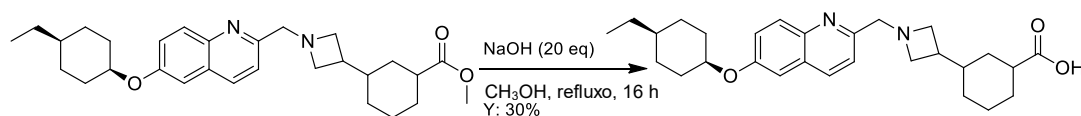
Exemplo 64: ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxílico

Etapas 1: 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexanocarboxilato de metila



[00966] A preparação de 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexanocarboxilato de metila foi a mesma que aquela de 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexanocarboxilato de metila. 150 mg, como goma amarelo pálido, R: 39%. ESI-MS ($M+H$)⁺: 465,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,68-3,52 (m, 2H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 3H), 1,64-1,55 (m, 5H), 1,44-1,41 (m, 3H), 1,32-1,25 (m, 7H), 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Etapas 2: ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxílico

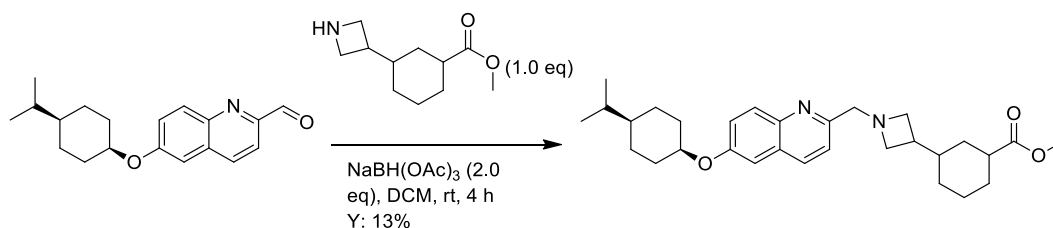


[00967] A preparação de ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclo-hexano carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-

hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico. 35 mg, como goma amarelo pálido, R: 30%. ESI-MS (M+H)⁺: 451,2, HPLC: 94,16%-98,14%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,76-4,72 (m, 3H), 4,39-4,37 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,42-4,40 (m, 1H), 2,10-1,86 (m, 5H), 1,71-1,63 (m, 6H), 1,43-1,29 (m, 7H), 1,03-0,95 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,87-0,83 (m, 1H).

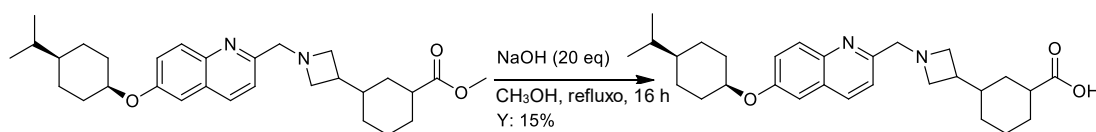
Exemplo 65: ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico

Etapas 1: 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexanocarboxilato de metila



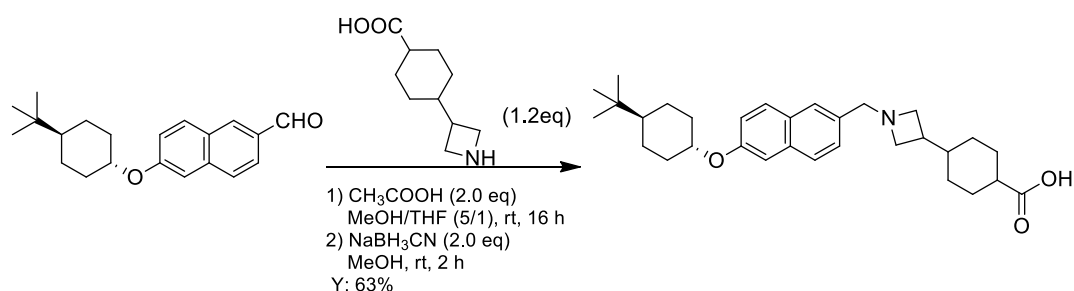
[00968] A uma mistura de metil 6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolina-2-carbaldeído (200 mg, 0,673 mmol, 1,0 eq) e 3-(azetidin-3-il)ciclo-hexanocarboxilato de metila (132 mg, 0,673 mmol, 1,0 eq) em DCM (40 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (285 mg, 1,346 mmol, 2,0 eq). A mistura foi agitada por 4 h em temperatura ambiente. Então NaHCO₃ aquoso saturado foi adicionado para ajustar pH = 8 e extraído com EtOAc (50 mLx2). A fase orgânica combinada foi lavada com água (15 mL) e salmoura (20 mL), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (EA) para fornecer 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila como goma amarela (41 mg, R: 13%). ESI-MS (M+H)⁺: 479,3.

Etapas 2: ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico



[00969] À solução de 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxilato de metila (35 mg, 0,073 mmol, 1,0 eq) em MeOH (20 mL) foi adicionado NaOH (58 mg, 1,46 mmol, 20,0 eq) em H₂O (4 mL). A solução de reação foi aquecida para 80°C por 16 h com agitação. Após concentração, o resíduo foi ajustado para pH = 6 com HCl 1N, extraído com EtOAc (50 mLx2), lavado com H₂O (15 mL) e salmoura (20 mL), seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa para fornecer ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico como goma incolor (5 mg, R: 15%). ESI-MS (M+H)⁺: 465,2, HPLC: 95,96%-97,07%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,68 -4,67 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 3H), 1,56-1,41 (m, 9H), 1,25-1,20 (m, 6H), 0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

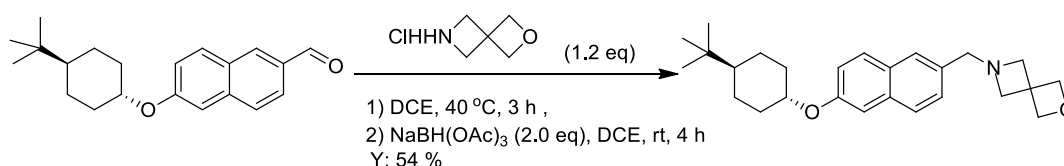
Exemplo 66: ácido 4-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico



[00970] A preparação de ácido 4-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexanocarboxílico foi a mesma que aquela de 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 85 mg, como um sólido branco, R: 63%. ESI-MS (M+H)⁺: 478,3, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz,

CD₃OD) δ : 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 4,50-4,44 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 3H), 1,60-1,52 (m, 3H), 1,33-1,21 (m, 3H), 1,18-1,09 (m, 2H), 0,92 (s, 9H).

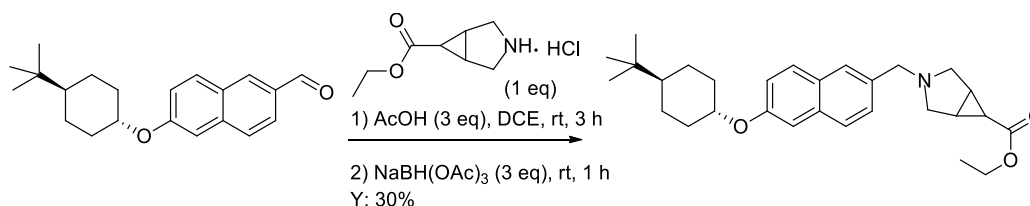
Exemplo 67: 6-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano



[00971] A preparação de 6-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano foi a mesma que aquela de 2-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 50 mg, como um sólido amarelo, R: 54%. ESI-MS (M+H)⁺: 492,3, HPLC: 100,00%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 4H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Exemplo 68: ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

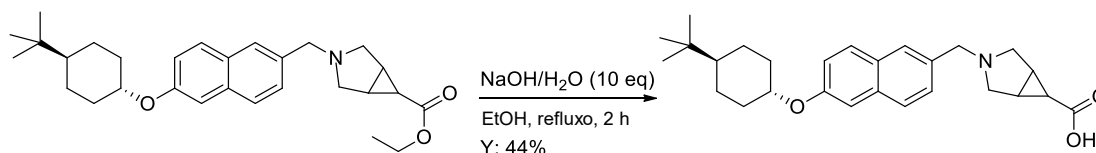
Etapas 1: 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etila



[00972] A preparação de 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de

etila foi a mesma que aquela de 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila, 86 mg, como um sólido amarelo, R: 30%. ESI-MS (M+H)⁺: 450,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 4,31-4,24 (m, 3H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 4H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,02 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

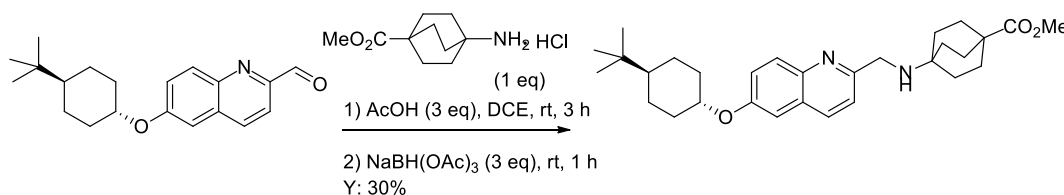
Etapa 2: ácido 3-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



[00973] A preparação de ácido 3-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 35 mg, como um sólido amarelo, R: 44%. ESI-MS (M+H)⁺: 422,3, HPLC: 97,51%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,44-3,36 (m, 4H), 2,26-2,23 (m, 2H), 2,17-2,15 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 3H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

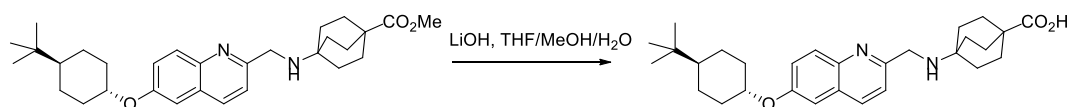
Exemplo 69: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Etapa 1: 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila



[00974] A solução de 6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)quinolina-2-carbaldeído (200 mg, 0,6 mmol) e 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila (142 mg, 0,644 mmol) em etanol (2 mL, 30 mmol) foi aquecida para refluxo por 20 h. A solução amarela foi esfriada para a temperatura ambiente e cianoboroidreto de sódio (48,6 mg, 0,773 mmol) foi adicionado e foi aquecido para refluxo por 1 h. Após esfriar para a temperatura ambiente, ácido cítrico foi adicionado e concentrado. O sólido foi suspenso em água e filtrado e o sólido coletado foi lavado completamente com água. Purificação por HPLC do sólido forneceu o produto (62,7 mg, 20%). LCMS Rt = 1,67 min, m/z = 479,30 [M+1]. Hidróxido de lítio (15,7 mg, 0,655 mmol) foi adicionado a uma solução de metil éster do ácido 4-{[6-(*trans*-4-*terc*-Butil-ciclo-hexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (62,7 mg, 0,131 mmol) em tetra-hidrofurano (0,8 mL, 10 mmol) e metanol (0,8 mL, 20 mmol). A mistura foi agitada a 50°C de um dia para o outro, o solvente foi concentrado. O resíduo foi absorvido em DMSO e HCl concentrado (200 uL) foi adicionado para solubilizar. Purificação através de HPLC preparativa forneceu o produto como um sólido branco (63 mg, 20%). LCMS (100%, RT=1,57 min, m/z=465,30. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,94 (s, 9 H) 1,06 - 1,60 (m, 5 H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 2,00- 2,10 (m, 12 H), 2,24 - 2,37 (m, 2 H) 4,32 - 4,46 (m, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 7,34 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=9,29, 2,76 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=8,28 Hz, 1 H).

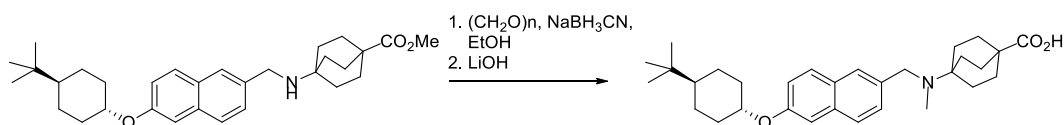
Etapa 2: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00975] Hidróxido de lítio (15,7 mg, 0,655 mmol) foi adicionado a uma solução de metil éster do ácido 4-{[6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclo-hexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (62,7 mg,

0,131 mmol) em tetra-hidrofurano (0,8 mL, 10 mmol) e metanol (0,8 mL, 20 mmol). A mistura foi agitada a 50°C de um dia para o outro. O solvente foi concentrado. O resíduo foi absorvido em DMSO e HCl concentrado. HCl (200 uL) foi adicionado para solubilizar. Purificação através de HPLC preparativa forneceu o produto como um sólido branco (2,3 mg, 4%). LCMS (100%, RT=1,57 min, m/z=465,30. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,94 (s, 9 H) 1,06 - 1,60 (m, 5 H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 2,00- 2,10 (m, 12 H), 2,24 - 2,37 (m, 2 H) 4,32 - 4,46 (m, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 7,34 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=9,29, 2,76 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=8,28 Hz, 1 H).

Exemplo 70: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

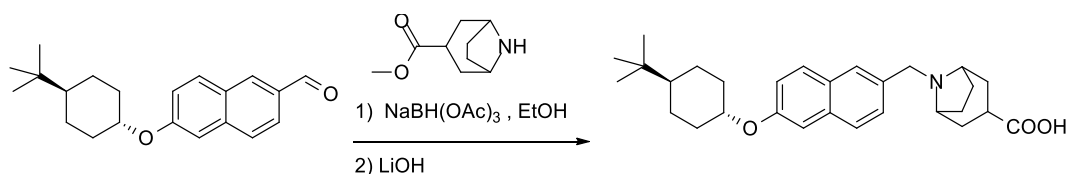


[00976] Metil éster do ácido 4-{[6-(*trans*-4-terc-butil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (223 mg, 0,467 mmol) e paraformaldeído (80 mg, 3 mmol) em etanol (2 mL, 30 mmol) foi aquecido para 80°C por 1 h, então cianoboroidreto de sódio (80 mg, 1 mmol) foi adicionado e foi aquecido para 80°C por 1 h. Após concentração, o resíduo foi dividido em EtOAc e NaHCO₃ aquoso. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e seca em Na₂SO₄. O resíduo foi purificado através de cromatografia com gel de Si sob MeOH/DCM para fornecer o produto (173,2 mg, 75%). LCMS Rt= 1,75min, m/z = 492,20.

[00977] 2 M de hidróxido de lítio, monoidrato em água (0,788 mL, 1,58 mmol) foram adicionados a uma solução de metil éster do ácido 4-{[6-(*trans*-4-terc-butil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (0,075 g, 0,15 mmol) em tetra-hidrofurano (0,788 mL, 9,71 mmol) e metanol (0,788 mL, 19,4 mmol). A

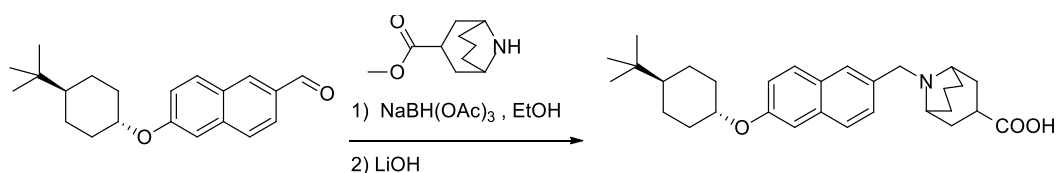
mistura foi agitada a 50°C de um dia para o outro. O solvente foi concentrado. O resíduo foi absorvido em MeOH e HCl concentrado (200 uL) foi adicionado. O precipitado foi lavado completamente com água e seco a vácuo para fornecer ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)biciclo[2.2.2] octano-1-carboxílico (100 mg, 100%). LCMS (100%, RT=1,68 min, m/z=478,20). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,93 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,85, 8,50 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,51, 8,97 Hz, 1H), 4,40 (tt, J = 4,27, 10,75 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,30 (d, J = 11,92 Hz, 2H), 2,10 (s amplo, 12H), 1,94 (d, J = 13,43 Hz, 2H), 1,05 - 1,54 (m, 5H), 0,94 (s, 9H).

Exemplo 71: ácido 8-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



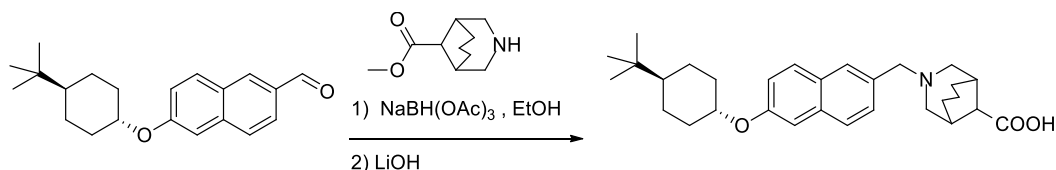
[00978] A preparação de ácido 8-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico; 6,7 mg, como um sólido amarelo, R: 34%. LCMS (100%, RT=1,65 min, m/z=450,20). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 2,48, 8,94 Hz, 1H), 4,37 - 4,48 (m, 1H), 4,28 - 4,36 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,06 - 2,64 (m, 18H), 0,94 (s, 9H).

Exemplo 72: ácido 9-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



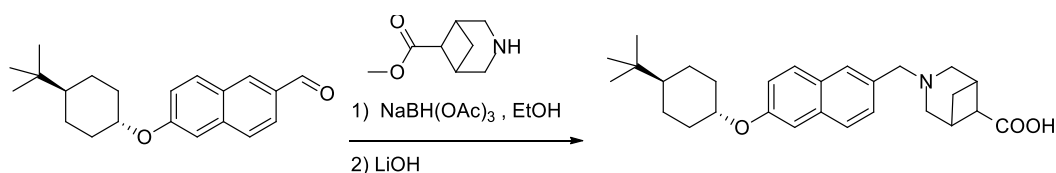
[00979] A preparação de ácido 9-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico; 237 mg, como um sólido amarelo, R: 68%. LCMS (100%, RT=1,66 min, m/z=464,20). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,01 (d, *J* = 4,20 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,16 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 4,61 - 4,79 (m, 2H), 4,30 - 4,49 (m, 1H), 3,37 - 3,78 (m, 2H), 1,06 - 2,77 (m, 20H), 0,94 (s, 9H).

Exemplo 73: ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico



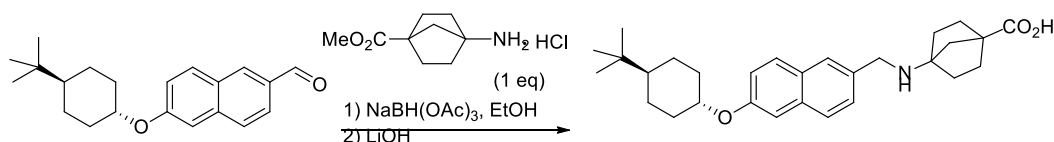
[00980] A preparação de ácido 9-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico; 150 mg, como um sólido amarelo, R: 29%. LCMS Rt = 1,69 min, m/z = 464,20 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,94 - 8,03 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,97 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 1H), 7,33 (s amplo, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,97 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 14,31 Hz, 2H), 4,28 - 4,41 (m, 0H), 3,39 - 3,67 (m, 2H), 1,04 - 3,04 (m, 20H), 0,94 (s, 9H).

Exemplo 74: ácido 3-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico



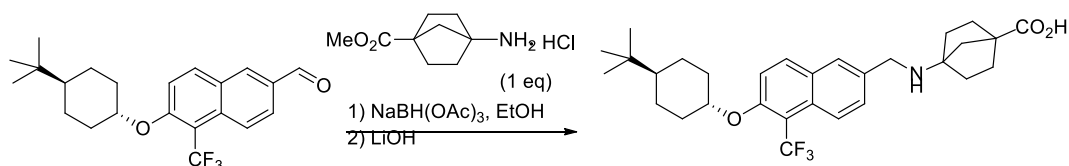
[00981] A preparação de ácido 3-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico; 150 mg, como um sólido amarelo, R: 29%. LCMS Rt = 1,69 min, m/z = 436,3 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,94 - 8,03 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 1H), 7,33 (s amplo, 1H), 7,22 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 14,31 Hz, 2H), 4,28 - 4,41 (m, 0H), 3,39 - 3,67 (m, 2H), 1,04 - 3,04 (m, 20H), 0,94 (s, 9H).

Exemplo 75: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



[00982] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico 64 mg, como um sólido amarelo, R: 37%. LCMS (100%, RT=1,63 min, m/z=450,30). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,85, 8,50 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,48, 9,00 Hz, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 1,82 - 2,36 (m, 14H), 1,03 - 1,55 (m, 5H), 0,94 (s, 9H).

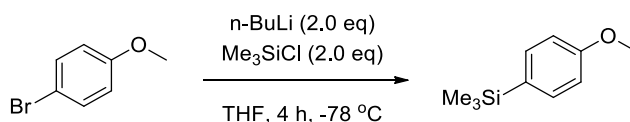
Exemplo 76: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-1-

carboxílico

[00983] A preparação de ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico foi a mesma que aquela de ácido 3-((6-((*trans*-4-(*tert*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico; 32 mg, como um sólido amarelo, R: 19%. LCMS (100%, RT=1,73 min, m/z=519,30). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26 (dd, J = 1,63, 9,04 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,82 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,07, 9,10 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,23 (dd, J = 3,20, 9,91 Hz, 4H), 1,98 - 2,16 (m, 6H), 1,93 (d, J = 10,67 Hz, 4H), 1,44 - 1,62 (m, 2H), 1,04 - 1,34 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

Exemplo 77: ácido 4-((6-((*trans*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

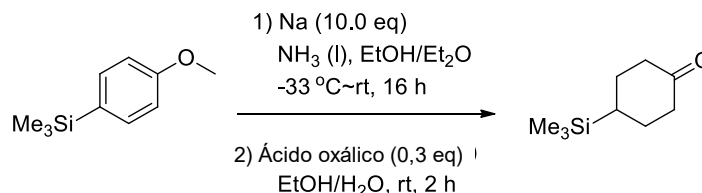
Etapa 1: (4-Metoxifenil)trimetilsilano



[00984] 4-Bromoanisol (9,35 g, 50,0 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em THF anidro (200 mL). Me₃SiCl (12,7mL, 100,0 mmol, 2,0 eq) foi adicionado a 0°C seguido por n-BuLi (2,5 M em hexanos, 40 mL, 100,0 mmol, 2,0 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Água (150 mL) foi então adicionada, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com Et₂O (150 mLx2). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados a vácuo para fornecer (4-metoxifenil)trimetilsilano como um óleo amarelo claro (8,1 g, 90% rendimento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,48 (d, J = 11,2 Hz, 2H),

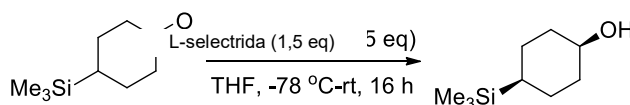
6,95 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 0,27 (s, 9H).

Etapa 2: 4-(Trimetilsilil)ciclo-hexanona



[00985] Amônia (100 mL) foi condensada a -78° C. (4-Metoxifenil)trimetilsilano (18,0 g, 0,1 mol, 1,0 eq) em Et₂O anidro (110 mL) foi adicionado seguido por EtOH (80 mL) e sódio (23,0 g, 1,0 mol, 10,0 eq.) em porções a -33° C. Mais EtOH (50 mL) foi adicionado e amônia foi deixada evaporar durante 16 h. A água (250 mL) foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com Et₂O (250 mLx3). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados a vácuo. O produto bruto foi dissolvido em EtOH (20 mL) e H₂O (20 mL) e ácido oxálico (2,71 g, 0,03 mol, 0,3 eq.) foram então adicionados. A solução incolor resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Água (100 mL) foi então adicionada e a mistura foi extraída com Et₂O (100 mLx3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para fornecer 4-(trimetilsilil)ciclo-hexanona como um óleo amarelo claro (14,0 g, 72% rendimento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,44-2,39 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 0,96-0,87 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

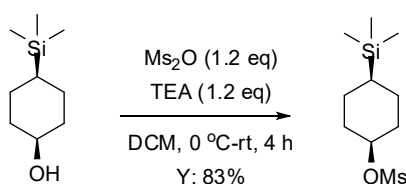
Etapa 3: *cis*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexanol



[00986] A uma solução de L-selectrida (165 mL, 0,165 mol, 1,5 eq.) em THF anidro (200 mL) a -78° C foi adicionada em gotas uma solução de 4-(trimetilsilila)ciclo-hexanona (20 g, 0,11 mol, 1,0 eq.) em THF

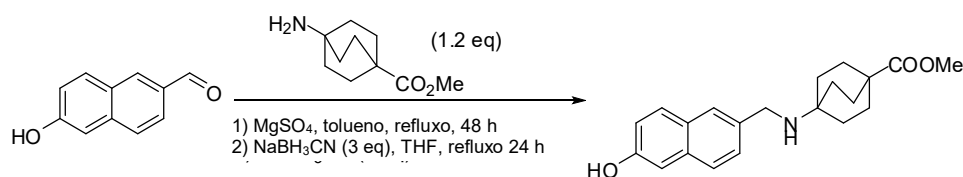
anidro (100 mL). A temperatura foi mantida por 3 h e então a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Então a mistura foi esfriada para 0°C antes de ser extinta com água. A mistura resultante foi aquecida para a temperatura ambiente, e então solução de hidróxido de sódio aquosa (80 mL, 3 M) foi adicionada, seguido por peróxido de hidrogênio (80 mL, 30%). Após ser agitada por 3 h, a mistura foi extraída com EtOAc (300 mLx3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e salmoura, secas em Na₂SO₄, concentradas para fornecer um resíduo que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para obter o produto *cis*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexanol como um sólido branco (10,0 g, 51% de rendimento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 4,05 (s, 1H), 1,75 (s amplo, 2H), 1,58-1,43 (m, 7H), 0,55 (s amplo, 1H), 0,00 (s, 9H).

Etapas 4: metanossulfonato de *cis*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexila



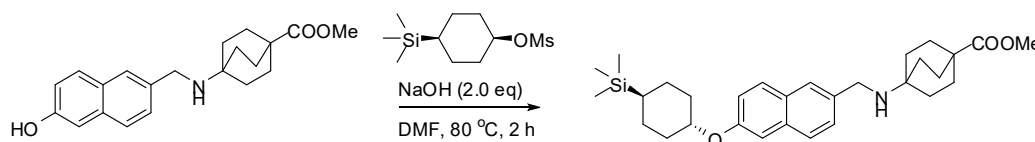
[00987] A uma solução de *cis*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexanol (344 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq) e Et₃N (242 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq) em DCM (10 mL) foi adicionado Ms₂O (418 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq) a 0°C. A solução resultante foi permitida ser aquecida a rt e agitada durante 4h. A mistura foi então diluída com DCM (30 mL), lavada com salmoura (10 mLx2), seca em sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto *cis*-4-(trimetilsilil)metanossulfonato de ciclo-hexila como um óleo amarelo (415mg, 83% rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS: m/z 251,3 [M+H]⁺.

Etapas 5: 4-((6-hidroxinaftalen-2-il)metilamino) biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila



[00988] 6-Hidróxi-2-naftaldeído (520 mg, 3,02 mmol, 1,0 eq) e 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila (663 mg, 3,62 mmol, 1,2 eq) foram dissolvidos em tolueno (100 mL). MgSO_4 (72 mg, 0,60 mmol, 0,2 eq) foi adicionado à solução e refluxado por 48 h. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (150 mL) e NaBH_3CN (571 mg, 9,06 mmol, 3,0 eq) foi adicionado ao mesmo. A mistura foi refluxada por 24 h. O solvente foi então removido a vácuo e o resíduo foi diluído com água (50 mL), extraído com EtOAc (150 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (70 mL) e secas em Na_2SO_4 . A fase orgânica foi concentrada a vácuo para fornecer 4-((6-hidroxinaftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila como sólido amarelo (819 mg, 80% rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,91-1,87 (m, 12H); ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 340,2.

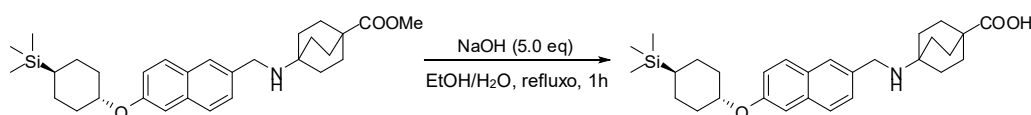
Etapas 6: 4-((6-(*trans*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila



[00989] Uma mistura de 4-((6-hidroxinaftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila (339 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq), metanossulfonato de *cis*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexila (500 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq) e NaOH (80 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq) em DMF (2 mL) foi aquecida para 80°C e agitada por 2 h. A mistura de reação foi então diluída com H_2O (5 mL) e ajustada para pH = 6 com HCl diluído. A mistura resultante foi purificada através de HPLC preparativa

(MeOH/H₂O com TFA 0,05% como fase móvel; de a partir de 20% a 95%) para fornecer 4-((6-(*trans*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metila 169 mg (34% rendimento) como um óleo amarelo claro. LCMS: m/z 494,3 [M+H]⁺.

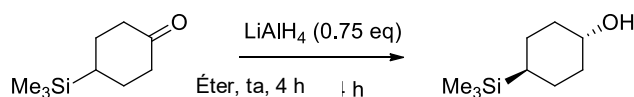
Etapa 7: Ácido 4-((6-(*trans*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00990] A uma solução de 4-((6-(*trans*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato metila (169 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq) em solventes mistos (EtOH/H₂O = 5:1, 6 mL) foi adicionado NaOH (68 mg, 1,7 mmol, 5,0 eq.). A solução resultante foi aquecida para refluxo por 1 h. Após esfriar para rt, a mistura foi ajustada para pH = 6,0 e purificada com HPLC preparativa (MeOH/H₂O com NH₄HCO₃ 10 mM como fase móvel; de a partir de 20% a 95%) para fornecer o composto título como um sólido branco (105 mg, 67% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,76-7,70 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 8H), 1,63-1,56 (m, 6H), 1,34-1,25 (m, 4H), 0,56-0,52 (m, 1H), 0,01 (s, 9); LCMS m/z 480,3 [M+H]⁺.

Exemplo 78: ácido 4-(((6-((*cis*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

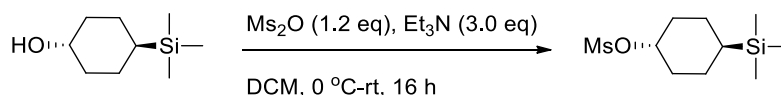
Etapa 1: *trans*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexanol



[00991] Em um frasco de fundo redondo de 500 ml foram postos LiAlH₄ (1,8 g, 50 mmol, 0,75 eq.) e éter anidro (150 mL). A esta mistura foi adicionada em gotas uma solução de 4-(trimetilsilila)ciclo-hexanona (11,3 g, 66 mmol, 1,0 eq.) em éter (75 mL). Após a adição, a mistura foi

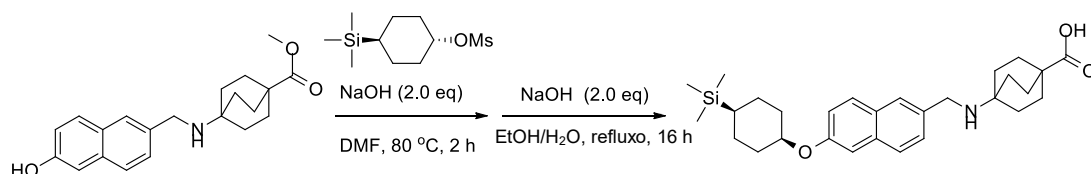
agitada em temperatura ambiente por 4 h; então a reação foi extinta cuidadosamente com ácido clorídrico diluído (2 M). A camada aquosa foi extraída com éter (3x20 mL), as soluções de éter combinadas foram secas em sulfato de magnésio e o éter foi removido sob pressão reduzida para fornecer o resíduo, que foi purificado através de cromatografia de coluna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para obter o composto título como um sólido branco (9,2 g, 45% rendimento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,58-3,52 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,29-1,13 (m, 5H), 0,50-0,42 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 2: metanossulfonato de *trans*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexila



[00992] Seguindo a mesma condição que na Etapa 4 do Exemplo 77 (análogo *cis*), o composto título foi obtido como um óleo amarelo (350 mg, 20% de rendimento). LCMS: m/z 251,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

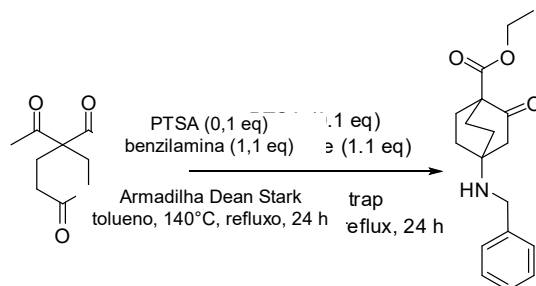
Etapa 3: ácido 4-(((6-((*cis*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00993] Usando metanossulfonato de *trans*-4-(trimetilsilil)ciclo-hexila e seguindo as mesmas condições de deslocamento e hidrólise que nas Etapas 6-7 do Exemplo 77 (análogo *trans*), o composto título foi obtido como um sólido branco (10 mg, 53% de rendimento). LCMS m/z 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD) δ : 7,86-7,80 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 4,55 (s amplo, 1H), 4,15 (s amplo, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 12H), 1,66-1,61 (m, 6H), 0,75-0,70 (m, 1H), 0,01 (s, 9).

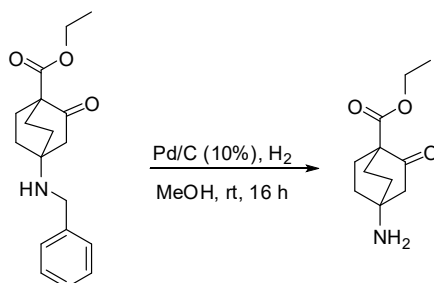
Exemplo 80: ácido 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Etapa 1: 4-(benzilamino)-2-oxobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila



[00994] 1-Acetil-4-oxociclo-hexanocarboxilato de etila (4,3 g, 20,0 mmol, 1,0 eq.), PTSA (350 mg, 2,0 mmol, 0,1 eq.) e benzilamina (2,4 g, 22,0 mmol, 1,1 eq.) foram dissolvidos em tolueno (250 mL). A mistura foi aquecida para refluxo com armadilha Dean Stark por 24 h. A mistura foi diluída com H₂O (500 mL) e extraída com EtOAc (500 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro e filtradas, concentradas a vácuo para fornecer um produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM/MeOH = 20:1), então seguido por recristalização a partir de éter de petróleo e EtOAc para fornecer o composto título como um sólido amarelo (1,3 g, R: 20%). LCMS m/z 302,2 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,68 (s amplo, 1H), 7,35 (s amplo, 5H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,93-1,64 (m, 6H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

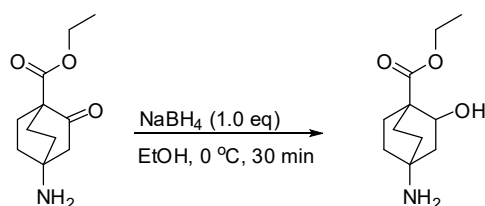
Etapa 2: 4-Amino-2-oxobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila



[00995] Uma solução de 4-(benzilamino)-2-oxobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila (500 mg, 1,66 mmol, 1,0 eq) em MeOH (10 mL) foi purgada com N₂ três vezes. Pd/C (50 mg, 10% p/p) foi adicionado e a mistura foi purgada com H₂ por 2 vezes. A mistura resultante foi agitada

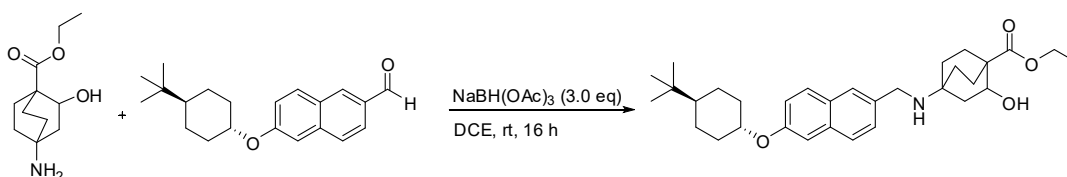
em rt sob um balão de H₂ por 16 h e então filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer o composto título (280 mg, 80%) como um sólido branco. LCMS m/z 212,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,42 (s amplo, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (s amplo, 2H), 2,15-1,89 (m, 8H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapla 3: 4-Amino-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila



[00996] Uma mistura de 4-amino-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila (200 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq) e NaBH₄ (18 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq) em EtOH (10 mL) foi agitada a 0°C por 30 min. Então a reação foi extinta com água (5 mL) e extraída com EtOAc (8 mLx3). A fase orgânica foi concentrada a vácuo para fornecer o composto título como um sólido branco (163 mg, 41% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS m/z 214,1 [M+H]⁺.

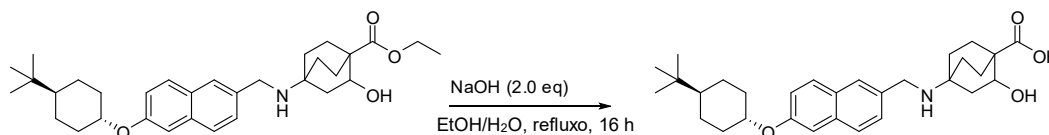
Etapla 4: 4-((6-(*trans*-4-terc-butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila



[00997] Uma mistura de 4-amino-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila (163 mg, 0,77mmol, 1,0 eq), 6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)-2-naftaldeído (239 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq) e AcOH (139 mg, 2,31 mmol, 3,0 eq) em DCE (5 mL) foi aquecida para refluxo por 30 min. Após esfriar para rt, NaBH(OAc)₃ (490 mg, 2,31 mmol, 3,0 eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 16 h em rt. A reação foi extinta com água (5 mL) e extraída com DCM (5 mLx3). A fase orgânica combinada foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (MeOH/H₂O de a partir de 30% a 95%, contendo TFA

0,05%) para fornecer o composto título como um sólido branco (169 mg, 35% de rendimento). LCMS m/z 508,3 [M+1]⁺.

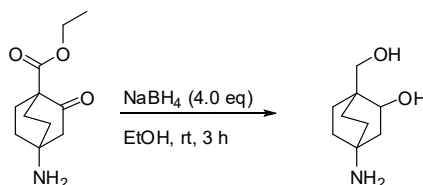
Etapa 5: Ácido 4-((6-(*trans*-4-terc-butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[00998] A uma mistura de 4-((6-(*trans*-4-terc-butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila (169 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq) em um solvente misto (EtOH/H₂O = 4:1, 5 mL) foi adicionado NaOH (26 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq.), a mistura resultante foi aquecida para refluxo por 16 h. Após esfriar para rt, a mistura de reação foi então ajustada para pH = 6 com HCl aquoso diluído (2 M). A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi purificado através de HPLC preparativa (MeOH/H₂O de a partir de 30% a 95%, contendo TFA 0,05%) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (84 mg, 52% de rendimento). LCMS m/z 480,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,82-7,76 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,37-4,36 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,21-2,11 (m, 4H), 1,83-1,55 (m, 10H), 1,36-1,07 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

Exemplo 81: 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-1-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol

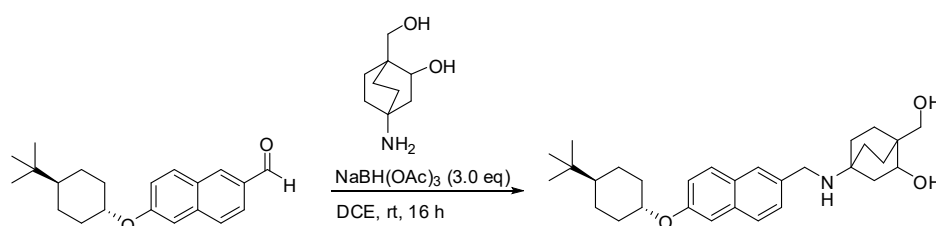
Etapa 1: 4-Amino-1-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol



[00999] A uma mistura de 4-amino-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etila (200 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq) em EtOH (10 mL) foi adicionado NaBH₄ (71 mg, 1,88 mmol, 4,0 eq) a 0°C e a mistura

resultante foi agitada por 30 min. A reação foi então extinta com água (5 mL) e extraída com EtOAc (3x8 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo para fornecer o composto título como um sólido branco (130 mg, 56% de rendimento), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS m/z 172,1 [M+H]⁺.

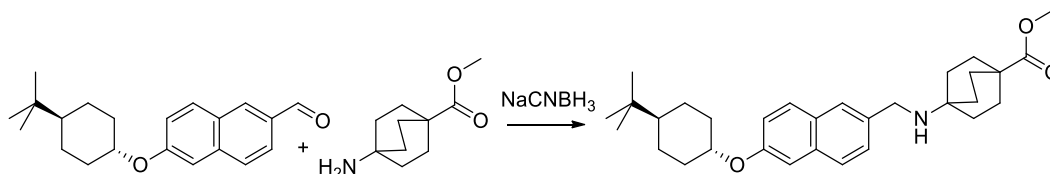
Etapa 2: 4-((6-(*trans*-4-terc-Butilciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-1-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol



[001000] Uma mistura de 4-amino-1-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol (130 mg, 0,76 mol, 1,0 eq), 6-(*trans*-4-terc-butilciclo-hexiloxi)-2-naftaldeído (235 mg, 0,76 mmol, 1,0 eq) e HOAc (137 mg, 2,28 mmol, 3,0 eq) em DCM (5 mL) foi aquecida para refluxo por 30 min. Após esfriar para rt, NaBH(OAc)₃ (483 mg, 2,28 mmol, 3,0 eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 16 h em rt. Então a reação foi extinta com água (5 mL) e extraída por DCM (3x5 mL). A fase orgânica foi concentrada a vácuo e purificada através de HPLC preparativa (MeOH/H₂O de a partir de 30% a 95% contendo TFA 0,05%) para fornecer o composto título como um sólido branco (39 mg, 14% de rendimento). LCMS m/z 466,3 [M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,70 (s amplo, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,84 (s amplo, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,18 (s amplo, 2H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,28 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,21-2,19 (m, 3H), 1,84-1,08 (m, 16H), 0,88 (s, 9H).

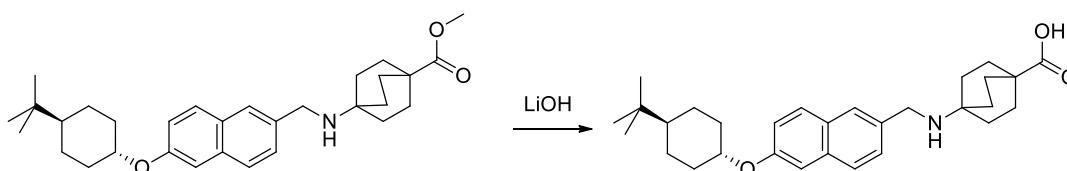
Exemplo 82: ácido 4-(((6-(((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Etapa 1: metil éster do ácido 4-{[6-(*trans*-4-*terc*-Butil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[001001] Uma solução de 6-(4-*terc*-Butil-ciclo-hexiloxi)-naftaleno-2-carbaldeído (238 mg, 0,767 mmol) (WO 2011/017561 A1) e metil 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (168 mg, 0,767 mmol) (Prime Organics) em etanol (2 mL, 30 mmol) foi aquecida para refluxo por 2 h. A solução amarela foi esfriada para temperatura ambiente e Cianoboroidreto de Sódio (57,8 mg, 0,920 mmol) foi adicionado e aquecido para refluxo por 3 dias. A mistura foi esfriada e concentrada. O sólido foi suspenso em NaHCO₃ e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada. Cromatografia de coluna em sílica-gel com MeOH/DCM fornece um sólido como o produto (217 mg, 59% de rendimento). LCMS: Rt = 1,69 min m/z 478,30 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 0,88 - 0,95 (m, 9 H) 1,02 - 1,35 (m, 9 H) 1,35 - 1,54 (m, 2 H) 1,60 - 1,73 (m, 6 H) 1,75 - 1,87 (m, 6 H) 1,90 (d, J=12,99 Hz, 2 H) 2,27 (d, J=11,67 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,85 (s, 2 H) 4,17 - 4,35 (m, 1 H) 7,02 - 7,17 (m, 2 H) 7,39 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,61 - 7,78 (m, 3 H).

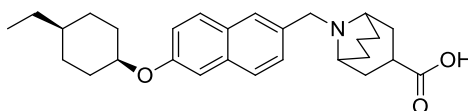
Etapa 2: ácido 4-(((6-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[001002] Hidróxido de lítio, monoidrato em água (2 mL, 4 mmol) foi adicionado a uma solução de metil éster do ácido 4-{[6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (217 mg, 0,454 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL, 20 mmol)

e metanol (1 mL, 20 mmol). A mistura foi agitada a 70°C de um dia para o outro. O solvente foi concentrado. O resíduo foi absorvido em DMSO e TFA (200 µL) foi adicionado para solubilizar. Purificação através de HPLC preparativa forneceu o produto (135 mg, 64%). HPLC (100%, RT=1,483 min), LCMS (100%, RT=1,64 min, m/z=464,30). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,94 (s, 9 H) 1,03 - 1,56 (m, 5 H) 1,94 (d, J=14,56 Hz, 2 H) 2,03 (d, J=7,03 Hz, 12 H) 2,29 (d, J=11,23 Hz, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 4,33 - 4,46 (m, 1 H) 7,19 (d, J=11,36 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,49 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,97 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=8,60 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H).

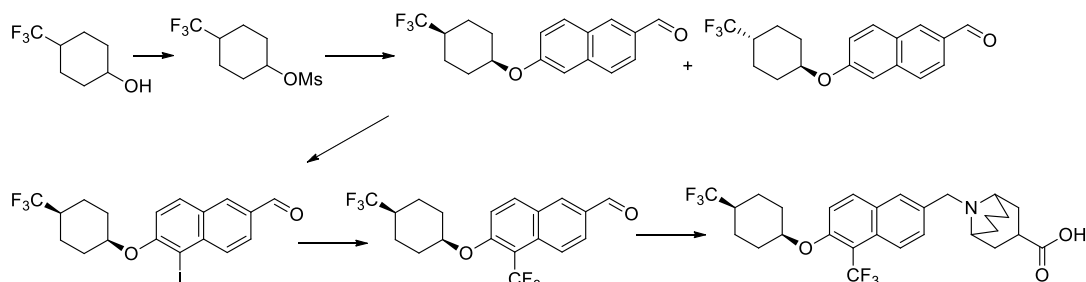
Exemplo 83: ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



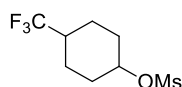
[001003] A uma mistura de sal de HCl de metil éster do ácido 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (26 mg, 0,12 mmol) e 6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (28 mg, 0,10 mmol) em THF (0,6 mL) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (30 mg, 0,14 mmol). A solução de reação foi aquecida com irradiação de micro-ondas a 100°C por 20 min. À mistura acima foram adicionados 3M de NaOH em água (0,5 mL, 2 mmol) e MeOH (0,8 mL). Ela foi aquecida com irradiação com micro-ondas a 100°C por 10 min. Neutralizada com HCl 1N, filtrada e purificada através de HPLC (método TFA) para coletar o ácido desejado como um pó branco após liofilização (30 mg, rendimento 54% para duas etapas). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,00 (s amplo, 1H), 7,78 - 7,90 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,38, 8,91 Hz, 1H), 4,52 - 4,78 (m, 3H), 3,58 - 3,70 (m, 2H), 3,35 - 3,47 (m, 1H), 2,47 - 2,69 (m, 2H), 1,82 - 2,35 (m, 9H), 1,24 - 1,79 (m, 10H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS m/z 436,1 [M+H]⁺.

Exemplo 84: ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-

hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

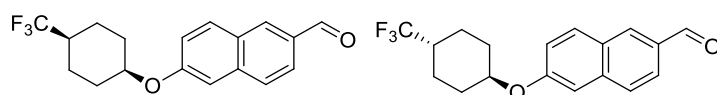


Etapa 1: metanossulfonato de 4-(trifluormetil)ciclo-hexila



[001004] A uma solução de 4-trifluormetil-ciclo-hexanol (20,0 g, 119 mmol, mistura de *cis/trans*, ~20/80, Youchemicals) e trietilamina (22 mL, 155 mmol) em cloreto de metileno (300,0 mL) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (12 mL, 155 mmol) em gotas a 0°C. Um precipitado branco se formou. A mistura de reação foi agitada de a partir de 0°C até RT de um dia para o outro. A mistura foi diluída com diclorometano e lavada com ácido cítrico (5% em água), solução aquosa de bicarbonato de sódio e água, seca em sulfato, filtrada, concentrada e seca de um dia para o outro no liofilizador e coletada para fornecer o composto titulado como um sólido branco (23,9 g, 82%, uma mistura de *cis* e *trans*, razão é ~20/80 com base na RMN); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 4,50 - 5,13 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,94 - 2,37 (m, 4H), 1,35 - 1,91 (m, 5H).

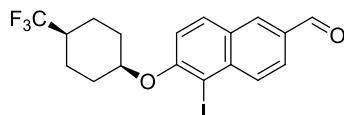
Etapa 2: 6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído e 6-((*trans*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído



[001005] A uma mistura de 6-hidróxi-naftaleno-2-carbaldeído (4,0 g, 23 mmol) e carbonato de cézio (15,14 g, 46 mmol) em N,N-dimetilformamida (100 mL) foi adicionado 4-trifluormetil-ciclo-hexil éster do ácido metanossulfônico (11 g, 46 mmol) em duas porções (a segunda porção foi adicionada após aquecimento por 4 h). A mistura resultante

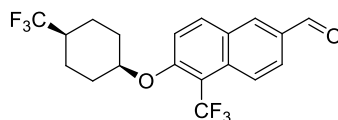
foi aquecida a 85°C de um dia para o outro. Diluída com acetato de etila, lavada com água, salmoura e seca em sulfato de sódio. A mistura bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna ISCO (gradiente de acetato de etila/heptano 0% a 30%) para fornecer dois isômeros (2,95 g, 39% de isômero *cis* e 1,23 g, 16% de isômero *trans*). Para isômero *cis*: LCMS: RT 2,01, MH⁺ 323,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) δ 10,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 4,76 - 4,86 (m, 1H), 2,28 (d, J = 14,81 Hz, 2H), 2,07 - 2,22 (m, 1H), 1,75 - 1,92 (m, 4H), 1,61 - 1,72 (m, 2H); Para isômero *trans*: LCMS: RT 2,00 min; MH⁺ 323,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) δ 10,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 - 7,97 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 4,32 - 4,50 (m, 1H), 2,37 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 6,02 Hz, 3H), 1,47 - 1,58 (m, 4H).

Etapas 3: 5-iodo-6-(*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído



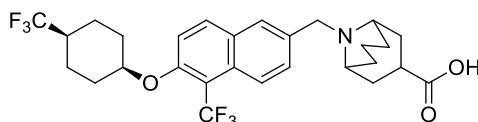
[001006] A uma mistura de 6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (3,0 g, 9,31 mmol) e cloreto de zircônio (0,30 g, 1,86 mmol) em cloreto de metileno (60 mL) foi adicionada N-iodossuccinimida (2,51 g, 11,2 mmol). A reação foi então agitada em RT de um dia para o outro. LC-MS mostrou conversão completa e a formação do produto desejado. Processamento com tiosulfato de sódio aquoso e acetato de etila, os extratos orgânicos foram lavados com bicarbonato de sódio e secos em sulfato de magnésio e concentrados. O produto foi recristalizado a partir de metanol para fornecer o composto título como um sólido amarelo claro (4,06 g, 97%). LCMS: RT: 2,18 min., MH⁺ 449,0; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*) δ 10,15 (s, 1H), 8,20 - 8,31 (m, 2H), 7,92 - 8,02 (m, 2H), 7,24 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 1,98 - 2,30 (m, 5H), 1,76 - 1,89 (m, 2H), 1,64 (t, J = 14,06 Hz, 2H).

Etapa 4: 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído



[001007] De acordo com o procedimento relatado no WO 2006/057869 por Aicher, Thomas, D. e outros (que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade), uma solução de 5-iodo-6-((*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftaleno-2-carbaldeído (4,0 g, 8,9 mmol), hexametilfosforamida (7,8 mL, 44,6 mmol) em N,N-dimetilformamida (40 mL) foi desgaseificada com Ar. A isso foram adicionados iodeto de cobre(I) (3,06 g, 16,1 mmol) e fluorsufonildifluoracetato de metila (5,8 mL, 44,6 mmol) e a reação foi agitada a 85°C sob uma atmosfera de argônio. Após agitar por 5 horas, LCMS não mostrou nenhum material de partida restante e a formação do produto desejado. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água (5x). A camada orgânica foi então seca em MgSO₄, concentrada. O sólido foi então cristalizado a partir de metanol para fornecer o produto como um pó branco (1,88 g, 54%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,17 (s amplo, 1H), 2,35 - 2,47 (m, 1H), 2,07 (d, J = 13,55 Hz, 2H), 1,53 - 1,85 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 391,10.

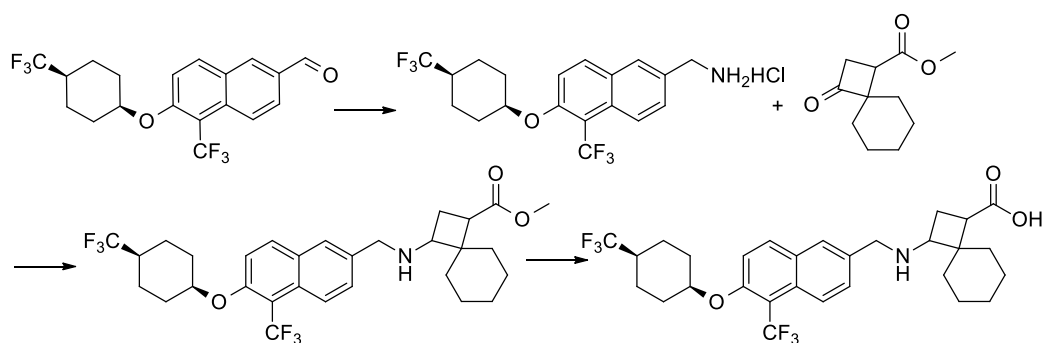
Etapa 5: ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi) naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



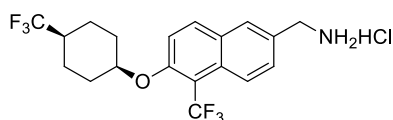
[001008] Uma mistura de cloridrato de metil éster do ácido 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (Advanced Chemblocks, 63 mg, 0,29 mmol) e trietilamina (34 µL, 0,24 mmol) em 1,2-dicloroetano (2,00 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 20 min. 5-Trifluormetil-6-((*cis*-

4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftaleno-2-carbaldeído (80,0 mg, 0,20 mmol) foi então adicionado. A reação foi então agitada a 50°C por 1h, esfriada, triacetoxiboroidreto de sódio (70 mg, 0,33 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada em rt de um dia para o outro. LCMS mostrou a formação de 9-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)-oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (RT 1,56 min.; MH⁺ 558,3). Processada com acetato de etila e salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada. O produto bruto foi então dissolvido em tetra-hidrofurano (3,0 mL), 1,0 M de hidróxido de lítio em água (2,0 mL, 2,00 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em rt por 3 h. Neutralizada com HCl concentrado, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada, e o bruto foi purificado através de HPLC para fornecer o composto título como um pó branco (49 mg, sal de TFA). LCMS: RT 1,47 min.; MH⁺ 544,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s amplo, 1H), 8,09 - 8,30 (m, 3H), 7,83 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,12 (s amplo, 1H), 4,56 - 4,79 (m, 2H), 3,53 (d, J = 15,56 Hz, 2H), 3,13 - 3,32 (m, 1H), 2,32 - 2,47 (m, 3H), 1,85 - 2,28 (m, 8H), 1,50 - 1,82 (m, 8H).

Exemplo 85: ácido 3-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)-oxi)naftaleno-2-il)metil)amino)espiro[3,5]nonano-1-carboxílico

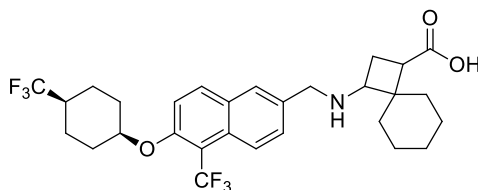


Etapa 1: cloridrato de (5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metanamina



[001009] Uma mistura de 5-trifluormetil-6-((*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftaleno-2-carbaldeído (5,6 g, 14,3 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (1,5 g, 21,5 mmol) em 300 mL de etanol foi agitada em RT por 5 h. À mistura foram adicionados HCl concentrado (3 mL) e Pd/C (10%, úmido, 1g). A mistura foi hidrogenada em RT sob uma pressão de 5 kgf/cm² por 8 h e filtrada. O filtrado foi concentrado para fornecer um resíduo que foi lavado com 20 mL de água para fornecer o composto título como um sólido amarelo claro (5,0 g; rendimento: 82%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s amplo, 3H), 8,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,07-8,06 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 6H); ESI-MS (M-NH₂): 375,1.

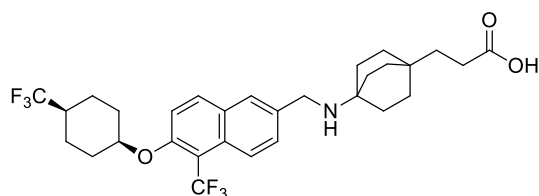
Etapa 2: ácido 3-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)amino)espiro[3,5]nonano-1-carboxílico



[001010] A uma mistura de (5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metanamina (80 mg, 0,20 mmol) e metil éster do ácido 3-oxo-espiro[3,5]nonano-1-carboxílico (60 mg, 0,31 mmol) em tetra-hidrofurano (2,0 mL) foram adicionados ácido acético (0,02 mL, 0,41 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (87 mg, 0,41 mmol) e tetraisopropóxido de titânio (116 mg, 0,41 mmol) e a reação foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 20 min. LCMS mostrou formação de éter desejado, 3-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)amino)espiro[3,5]nonano-1-carboxilato de metila, (RT 1,66 min, MH⁺ 572,3). Processado com acetato de etila e salmoura, seco em sulfato de magnésio e concentrado. O produto bruto resultante foi então dissolvido em tetra-hidrofurano (1,0 mL) e metanol (1,0 mL), tratado com 3,0M de hidróxido de sódio em água (1,0 mL, 3,0

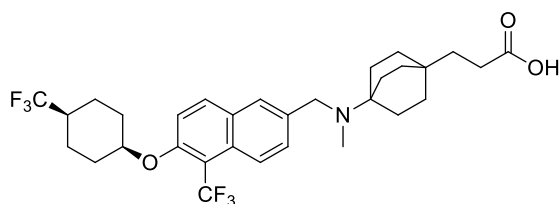
mmol), aquecido em micro-ondas a 100°C por 10 min, acidificado com HCl 2N, a fase orgânica foi seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer o composto título como um pó branco (15 mg). LCMS: RT 1,57 min.; MH⁺ 558,3; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,23 - 4,43 (m, 2H), 3,39 (t, J = 8,41 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 8,53 Hz, 1H), 2,06 - 2,46 (m, 6H), 1,15 - 1,91 (m, 15H).

Exemplo 86: ácido 3-(4-{[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-propiónico



[001011] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 84 a partir de 3-(4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metila e 5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftaleno-2-carbaldeído. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s amplo, 2H), 8,22 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 8,04 - 8,16 (m, 2H), 7,64 - 7,76 (m, 2H), 5,10 (s amplo, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,10 - 2,19 (m, 2H), 1,98 - 2,09 (m, 2H), 1,79 - 1,93 (m, 6H), 1,57 - 1,78 (m, 6H), 1,44 - 1,55 (m, 6H), 1,33 - 1,43 (m, 2H); ESI/MH⁺ 572,3.

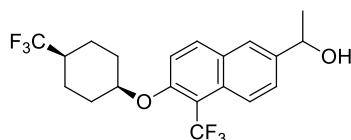
Exemplo 87: ácido 3-(4-(metil((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)-ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico



[001012] Uma mistura de ácido 3-(4-{[5-Trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-propiónico (35,0 mg, 0,06 mmol) e ácido acético (0,1 mL, 2 mmol) em formaldeído 37% em água (1,5 mL, 2,0E1 mmol) e metanol (0,5 mL, 10 mmol) foi agitada a 50° C por 1 h. Triacetoxiboroidreto de sódio (26 mg, 0,12 mmol) foi então adicionado. A reação foi então agitada em RT por 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer o composto título como um pó branco (24 mg). LCMS: RT 1,52 min.; MH+ 586,3; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,24 - 8,32 (m, 1H), 8,12 - 8,19 (m, 1H), 8,05 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,54 - 7,69 (m, 2H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,89 (s amplo, 1H), 3,99 (d, J = 13,05 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,95 - 2,38 (m, 11H), 1,62 - 1,91 (m, 12H), 1,49 - 1,59 (m, 2H).

Exemplo 88: ácido 9-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

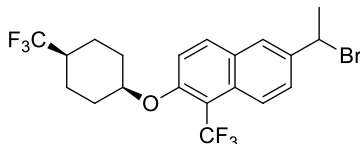
Etapas 1: 1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-naftalen-2-il)etanol



[001013] A uma solução de 5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftaleno-2-carbaldeído (3,0 g, 7,7 mmol) em tetra-hidrofurano seco (50 mL) a -78° C sob argônio foi adicionado em gotas 1,4 M de brometo de metilmagnésio em tolueno/THF (mistura 75/25) (8,2 mL, 12 mmol). Após ser agitada a -78° C por 1 h, a mistura de reação foi deixada aquecer um pouco antes de ser extinta com cloreto de amônio aquoso saturado, extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de ISCO (gradiente de EtOAc/heptano a partir de 0/100 a 60/40) para fornecer o produto título como um óleo incolor (2,1 g). LC-MS: RT 1,97 min.; ESI: 389,0 (M-OH) e 429,0 (M+Na). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, J = 9,04

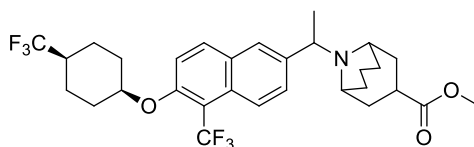
Hz, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 - 7,65 (m, 2H), 5,31 (d, J = 4,02 Hz, 1H), 5,06 (s amplo, 1H), 4,77 - 4,96 (m, 1H), 2,42 (s amplo, 1H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,57 - 1,80 (m, 6H), 1,39 (d, J = 6,53 Hz, 3H).

Etapa 2: 6-(1-bromoetil)-1-(trifluormetil)-2-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno



[001014] A uma solução de 1-[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-etanol (1,9 g, 4,7 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) foi adicionado tribrometo de fósforo 1,0 M em cloreto de metileno (4,7 mL, 4,7 mmol). A mistura foi agitada em RT por 10 min. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com água. A camada orgânica foi então seca e concentrada para fornecer o produto bruto como um óleo incolor (2,1 g com SM ~30% com base em LCMS) que foi usada na etapa seguinte sem purificações adicionais. LCMS: RT 2,37 min.; ESI: 389,0 (M-Br).

Etapa 3: 9-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)-oxi)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila

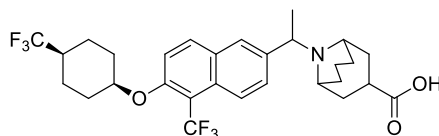


[001015] A uma mistura de carbonato de potássio (294 mg, 2,13 mmol) e cloridrato de metil éster do ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxílico (609 mg, 2,77 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 mL) foi adicionada uma solução de 6-(1-bromo-etil)-1-trifluor-metil-2-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftaleno (1,0 g, 2,1 mmol) em DMF (5 ml). A mistura de reação foi agitada em RT de um dia para o outro. A mistura dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A fase orgânica foi então lavada com salmoura, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de ISCO

(EtOAc/heptano, gradiente 0/100 a 50/50) para fornecer o produto título como um pó branco (555 mg).

[001016] LC-MS: RT 1,61 min., MH⁺ 572,1.

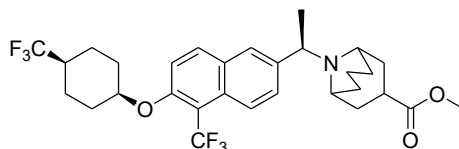
Etapa 4: ácido 9-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)-oxi)-naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001017] 9-(1-(5-(Trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)-oxi)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila foi dissolvido em tetra-hidrofurano (2,0 mL) e metanol (1,0 mL). 3,0 M de hidróxido de sódio aquoso (2,0 mL, 6,0 mmol) foram então adicionados. A reação foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 10 min. A mistura de reação foi então neutralizada com HCl 2N. A fase orgânica foi separada, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer ácido 9-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)-oxi)-naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico ácido como um pó branco.

Exemplo 89: ácido 9-((*R*)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

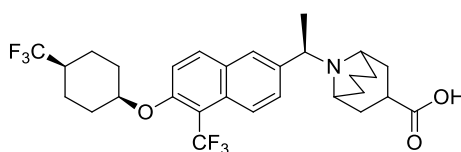
Etapa 1: metil éster do ácido 9-((*R*)-1-(5-trifluormetil-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-naftalen-2-il)-etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001018] Metil éster do ácido 9-{1-[5-Trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico racêmico (493 mg, 0,86 mmol) foi enviado para separação quiral (por Lotus Separations). Os métodos: IC (2x15 cm), metanol 25% (DEA 0,1%)/CO₂, 100 bar; 60 ml/min, 220 nM; vol. ini.: 1 mL, 20 mg/mL

de metanol. Dois isômeros foram obtidos após a separação quiral. Uma vez que a estereoquímica absoluta é desconhecida, o PicoNo. 1 (161 mg, pureza >99% com base em HPLC, ee>90%) foi aleatoriamente chamado R-isômero e o PicoNo. 2 (333 mg, pureza >99% com base em HPLC, ee>99%) foi aleatoriamente chamado isômero S (resíduo de solvente presente nesta fração foi mais tarde confirmado pelo rendimento de recuperação a partir da etapa seguinte).

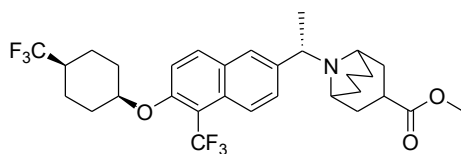
Etapla 2: ácido 9-((R)-1-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il)-etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001019] Metil éster do ácido 9-((R)-1-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il)-etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (161 mg, 0,282 mmol, o centro quiral foi aleatoriamente chamado isômero R) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (2,0 mL, 25 mmol) e metanol (0,5 mL, 10 mmol). 3,0 M de hidróxido de sódio aquoso (1,0 mL, 3,0 mmol) foi então adicionada. A reação foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 10 min. A mistura de reação foi neutralizada com HCl 2N. A fase orgânica foi separada, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer o produto título como um pó branco (130 mg, sal de TFA). LCMS: RT 1,51 min.; MH⁺ 558,0; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,07 - 8,21 (m, 2H), 7,79 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,97 - 5,27 (m, 2H), 4,20 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 1,58 - 2,63 (m, 22H).

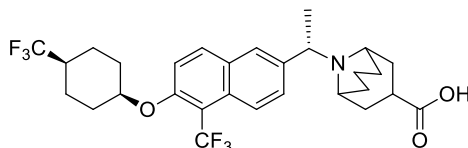
Exemplo 90: ácido 9-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

Etapla 1: metil éster do ácido 9-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-(*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il)etil)-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001020] Metil éster do ácido 9-{1-[5-Trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico racêmico (493 mg, 0,86 mmol) foi enviado para separação quiral (através de Lotus Separations). Os métodos: IC (2x15 cm), metanol 25% (DEA 0,1%),/CO₂, 100 bar; 60 ml/min, 220 nM; vol. ini.: 1 mL, 20 mg/mL de metanol. Dois isômeros foram obtidos após a separação quiral. Uma vez que a estereoquímica absoluta é desconhecida, o PicoNo. 1 (161 mg, pureza >99% com base em HPLC, ee>90%) foi aleatoriamente chamado R-isômero e o PicoNo. 2 (333 mg, pureza >99% com base em HPLC, ee>99%) foi aleatoriamente chamado isômero S (resíduo de solvente presente nesta fração foi mais tarde confirmado pelo rendimento de recuperação a partir da etapa seguinte).

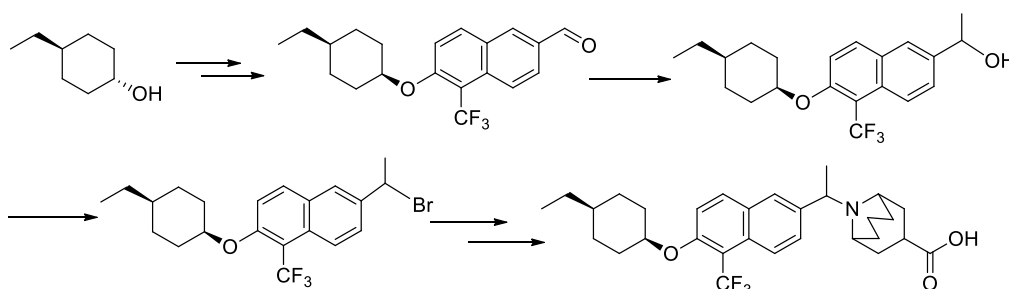
Etapla 2: ácido 9-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)-oxi)-naftalen-2-il)etil)-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



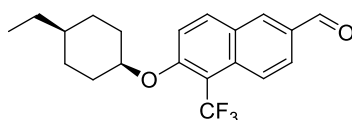
[001021] Metil éster do ácido 9-{(S)-1-[5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (333 mg, 0,582 mmol) o centro quiral foi aleatoriamente chamado S-isômero, pode ter solvente residual) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (2,0 mL) e metanol (1,0 mL). 3,0 M de hidróxido de sódio aquoso (2,0 mL, 6,0 mmol) foram então adicionados. A reação foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 10 min. A mistura de reação foi então neutralizada com HCl 2N. A fase orgânica foi separada, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer o produto desejado como um pó branco (152 mg, sal de TFA).

LCMS: RT 1,51 min.; MH⁺ 558,0; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,08 - 8,20 (m, 2H), 7,79 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,97 - 5,28 (m, 2H), 4,20 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,33 - 3,46 (m, 1H), 3,11 - 3,23 (m, 1H), 1,58 - 2,63 (m, 22H).

Exemplo 91: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

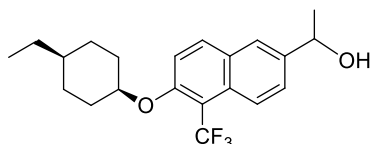


Etapa 1: 6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftaldeído



[001022] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito para 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído a partir de *trans*-4-etilciclo-hexanol. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 10,13 (s, 1H), 8,23 - 8,39 (m, 2H), 8,09 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,63, 9,16 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,86 (s amplo, 1H), 2,02 - 2,18 (m, 2H), 1,54 - 1,71 (m, 4H), 1,39 - 1,53 (m, 2H), 1,22 - 1,38 (m, 3H), 0,92 (t, J = 7,15 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)⁺: 351,0.

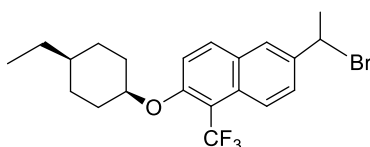
Etapa 2: 1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)etanol



[001023] A uma solução de 6-(*cis*-4-Etil-ciclo-hexiloxi)-5-trifluormetil-naftaleno-2-carbaldeído (0,90 g, 2,56 mmol) em tetra-hidrofurano seco (20 mL, 200 mmol) a -78°C (banho de acetona/gelo seco) sob argônio

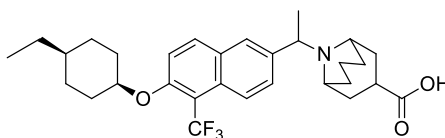
foi adicionado em gotas 1,4 M de brometo de metilmagnésio em tolueno/THF (mistura de 75/25 (2,7 mL, 3,8 mmol) durante 10 min. Após agitar a -78°C por 1h, a reação foi deixada aquecer um pouco antes de ser extinta com cloreto de amônio saturado, extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna ISCO (gradiente de EtOAc/heptano a partir de 0/100 para 60/40) para fornecer o produto desejado como um óleo incolor (0,84 g). LC-MS: RT 2,23 min.; MH⁺ não visto, apenas visto 349,1 (M-OH) e 389,0 (M+Na).

Etapa 3: 6-(1-bromoetil)-2-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-1-(trifluormetil) naftaleno



[001024] A uma solução de 1-[6-(*cis*-4-Etil-ciclo-hexiloxi)-5-trifluormetil-naftalen-2-il]-etanol (0,84 g, 1,1 mmol) em tetra-hidrofurano (5,0 mL, 62 mmol) foi adicionado tribrometo de fósforo 1,0 M em cloreto de metileno (1,15 mL, 1,15 mmol). A mistura foi agitada em RT por 5 min. A reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água. A camada orgânica foi então seca e concentrada para fornecer o produto título como óleo incolor (0,70 g) que foi usado na etapa seguinte sem purificações adicionais. LCMS: RT 2,62 min.; MH⁺ não observado. Apenas visto 349,0 (M-Br).

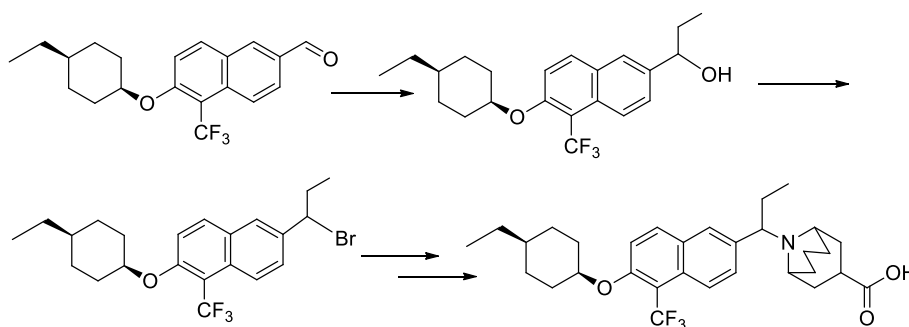
Etapa 4: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil) naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]-nonano-3-carboxílico



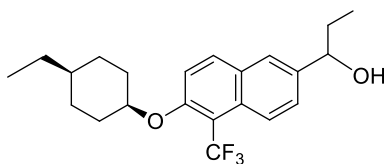
[001025] A uma mistura de carbonato de potássio (53,1 mg, 0,384 mmol) e metil éster do ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxílico (99,8 mg, 0,454 mmol) em N,N-dimetilformamida (3,0 mL, 39 mmol) foi

adicionada uma solução de 6-(1-bromo-etil)-2-(4-etil-ciclo-hexiloxi)-1-trifluormetil-naftaleno (0,15 g, 0,35 mmol) em DMF (5 ml). A mistura de reação foi agitada em RT de um dia para o outro. A mistura foi dividida entre acetato de etila e cloreto de sódio saturado. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila como um pó branco (LC-MS: RT 1,78 min., MH+ 532,1) que foi então dissolvido em tetra-hidrofurano (2,0 mL, 25 mmol) e metanol (1,0 mL, 25 mmol). Hidróxido de sódio aquoso 3,0 M (1,0 mL, 3,0 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 10 min. Acetato de etila foi adicionado, a mistura foi neutralizada com HCl 2N (aq.). A camada orgânica foi separada, seca e concentrada. O produto bruto foi então purificado através de HPLC para fornecer o produto titulado como um pó branco (52 mg, sal de TFA). LC-MS: RT 1,67 min., MH+ 518,1; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,04 - 8,19 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,28 (m, 1H), 4,95 (s amplo, 1H), 4,20 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 6,02, 11,80 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 14,31 Hz, 1H), 2,29 - 2,62 (m, 3H), 1,52 - 2,28 (m, 16H), 1,23 - 1,51 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H).

Exemplo 92: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

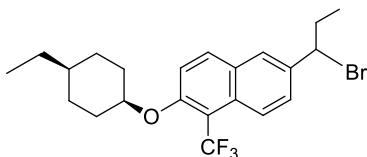


Etapa 1: 1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)-propan-1-ol



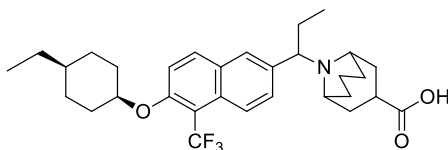
[001026] A uma solução de 6-(4-etil-ciclo-hexiloxi)-5-trifluormetil-naftaleno-2-carbaldeído (1,0 g, 2,8 mmol) em tetra-hidrofurano seco (20 mL, 200 mmol) a -78°C (banho de acetona/gelo seco) sob argônio foram adicionados em gotas 3,0 M de brometo de etilmagnésio em éter (1,05 mL, 3,14 mmol). Após ser agitada a -78°C por 2 h, a reação foi deixada aquecer um pouco antes de ser extinta com cloreto de amônio saturado, o produto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna ISCO (gradiente de acetato de etila/heptano de a partir de 0/100 a 60/40) para fornecer o produto desejado como um óleo incolor (0,60 g). LC-MS: RT 2,37 min.; MH⁺ não observado, apenas visto 363,0 (M-OH) e 403 (M+Na).

Etapas 2: 6-(1-bromopropil)-2-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-1-(trifluormetil)-naftaleno



[001027] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito para o composto 6-(1-bromoetil)-2-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-1-(trifluormetil) naftaleno. O composto foi usado nas etapas seguinte sem purificações adicionais.

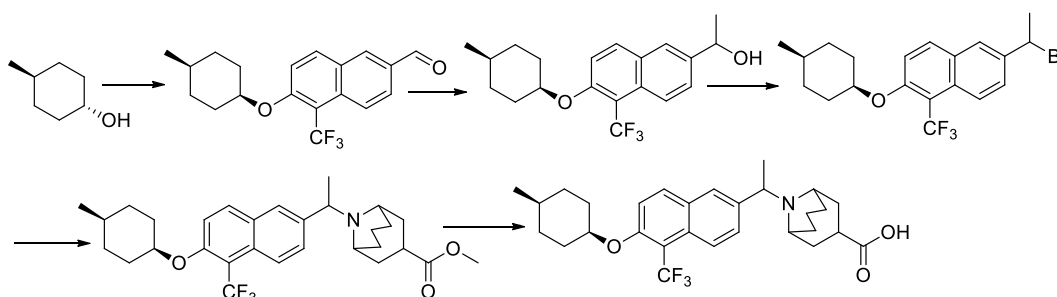
Etapas 3: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

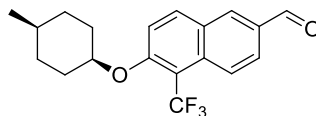


[001028] A uma mistura de carbonato de potássio (71,7 mg, 0,52

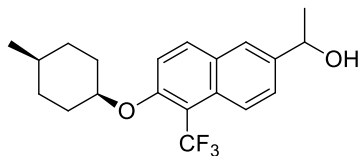
mmol) e cloridrato de metil éster do ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxílico (59,5 mg, 0,27 mmol) in N,N-dimetilformamida (2,0 mL, 26 mmol) foi adicionada uma solução de 6-(1-Bromo-propil)-2-(4-etil-ciclo-hexiloxi)-1-trifluormetil-naftaleno (0,10 g, 0,22 mmol) em DMF (5 ml). A mistura de reação foi agitada em RT de um dia para o outro. LCMS mostrou formação do éster desejado, 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (RT 1,84 min., MH⁺ 546,1). A mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer intermediários desejados como um óleo incolor que foi então dissolvido em tetra-hidrofurano (1,0 mL, 12 mmol) e metanol (0,5 mL, 10 mmol), tratado com 3,0 M de hidróxido de sódio aquoso (1,0 ml, 3,0 mmol). A reação foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 10 min. Esfriada, a reação foi neutralizada com HCl 2N. A fase orgânica foi então separada, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer o produto título como um pó branco (6 mg, sal de TFA). LC-MS: RT 1,74 min., MH⁺ 532,1; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 2H), 4,24 (s amplo, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,05 - 3,23 (m, 1H), 1,82 - 2,61 (m, 13H), 1,52 - 1,80 (m, 5H), 1,23 - 1,52 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 7,28 Hz, 3H).

Exemplo 93: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



Etapa 1: 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftaldeído

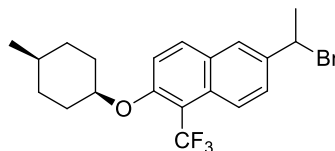
[001029] O composto titulado foi preparado de acordo com o procedimento descrito para 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído a partir de *trans*-4-metilciclo-hexan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,11 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 1,6$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 5H), 0,96 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 336,9.

Etapa 2: 1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)etanol

[001030] A uma solução de 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftaldeído (673 mg, 2,00 mmol) em THF seco (10 ml) a -78°C (banho de acetona/gelo seco) sob N_2 foi adicionada uma solução de 1,4 M de MeMgBr em tolueno/THF (2,14 mL, 3,00 mmol). Após agitar a -78°C por 40 min, ela foi mudada para um banho gelado e agitada a 0°C por 30 min. A reação foi extinta com NH_4Cl saturado, extraída com EtOAc . A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash em coluna de sílica-gel para prover o álcool como um óleo incolor (580 mg, rendimento 82%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,14 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,18$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,89, 9,06$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 4,15$ Hz, 1H), 4,95 (s amplo, 1H), 4,80 - 4,91 (m, 1H), 1,85 - 1,96 (m, 2H), 1,62 (t, $J = 13,22$ Hz, 2H), 1,37 (d, $J = 12,46$ Hz, 3H), 1,22 - 1,53 (m, 5H), 0,90 (d, $J = 6,04$ Hz, 3H); LCMS m/z 335,2

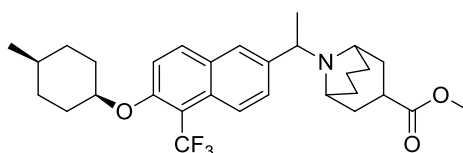
$[M+H-H_2O]^+$

Etapa 3: 6-(1-Bromoetil)-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-1-(trifluormetil)naftaleno



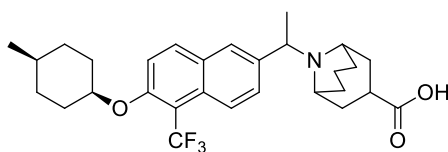
[001031] A uma solução de 1-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)etanol (528 mg, 1,50 mmol) em THF sob N₂ foi adicionado 1 M de PBr₃ em cloreto de metileno em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em rt por 5 minutos e então dividida entre EtOAc e água. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para fornecer o intermediário brometo como um óleo incolor. O produto de óleo foi dissolvido em DMF (15 mL) para fazer uma solução 0,1 M e usado desta maneira para a etapa seguinte diretamente.

Etapa 4: 9-(1-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila



[001032] A uma solução de 0,1M de 6-(1-bromoetil)-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-1-(trifluormetil)naftaleno em DMF (8 mL, 0,8 mmol) foram adicionados metil éster do ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal de HCl (228 mg, 1,04 mmol) e K₂CO₃ (166 mg, 1,20 mmol). A mistura de reação foi agitada em rt de um dia para o outro. Ela foi dividida entre EtOAc e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash em coluna de sílica-gel para obter o éster desejado como um óleo incolor (235 mg, rendimento 57%). LCMS m/z 518,3 $[M+H]^+$

Etapa 5: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001033] A uma solução do éster acima (235 mg, 0,454 mmol) em THF (1 mL) e MeOH (1 mL) foram adicionados 3 M de NaOH em água (0,3 mL, 0,9 mmol). A mistura de reação foi aquecida com irradiação micro-ondas a 100°C por 10 min. Neutralizada com HCl 1N e purificada através de HPLC (método TFA) para coletar o ácido desejado como um pó branco após liofilização (223 mg, rendimento 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s amplo, 1H), 4,18 (q, *J* = 6,19 Hz, 1H), 2,87 - 3,14 (m, 3H), 1,14 - 2,13 (m, 22H), 0,90 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H); LCMS *m/z* 504,3 [M+H]⁺.

Exemplo 94: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 1

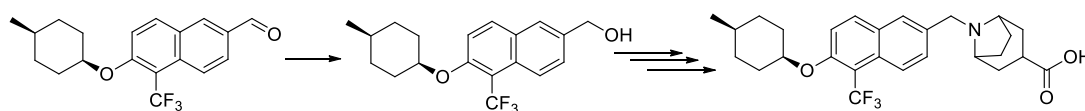
[001034] Ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico racêmico foi submetido à SFC preparativa através do método que segue: AS-H (2x15 cm); etanol 15% (DEA 0,1%)/CO₂, 100 bar; 70 mL/min, 220nm; vol. Inj: 0,5 mL, 20 mg/mL de etanol. Enantiômero 1: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 8,11 (s amplo, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,28 (m, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,18 (s amplo, 1H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 3,06 - 3,23 (m, 1H), 1,82 - 2,64 (m, 11H), 1,78 (d, *J* = 6,78 Hz, 3H), 1,69 (t, *J* = 13,30 Hz, 3H), 1,33 - 1,58 (m, 5H), 0,95 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); LCMS *m/z* 504,3 [M+H]⁺

Exemplo 95: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 2

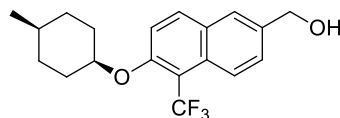
[001035] Ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-

naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico foi submetido à SFC preparativa através do método que segue: AS-H (2x15 cm); etanol 15% (DEA 0,1%)/CO₂, 100 bar; 70 mL/min, 220nm; vol. Inj.: 0,5 mL, 20 mg/mL de etanol. Enantiômero 2: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 8,11 (s amplo, 2H), 7,77 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,27 (m, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,18 (s amplo, 1H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 3,06 - 3,22 (m, 1H), 1,82 - 2,65 (m, 11H), 1,78 (d, *J* = 6,53 Hz, 3H), 1,62 - 1,74 (m, 3H), 1,32 - 1,59 (m, 5H), 0,95 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); LCMS *m/z* 504,3 [M+H]⁺

Exemplo 96: ácido 8-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

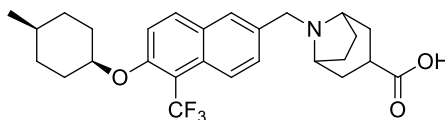


Etapa 1: (6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metanol



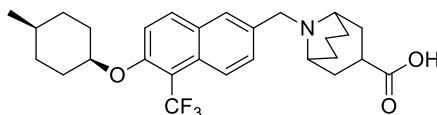
[001036] A uma mistura de 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftaldeído (1,34 g, 4,00 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado NaBH₄ (152 mg, 4,02 mmol) e agitado em rt por 30 min. LCMS mostra que a reação estava completa. Concentrada para remover a maior parte do solvente, água adicionada e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash em coluna de sílica-gel para fornecer o produto desejado como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,14 (dd, *J* = 1,51, 9,06 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,89, 9,06 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,76 (s, 2H), 1,99 - 2,13 (m, 2H), 1,61 - 1,78 (m, 2H), 1,43 - 1,58 (m, 5H), 0,97 (d, *J* = 5,67 Hz, 3H); LCMS *m/z* 321,1 [M+H-H₂O]⁺

Etapa 2: ácido 8-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001037] O composto título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 93, Etapas 3-5, a partir de (6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metanol e 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila (rendimento total 61% para três etapas). ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,29 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 1,89, 9,06 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 4,96 (s amplo, 1H), 4,38 (s amplo, 2H), 4,04 (s amplo, 2H), 2,99 (quin, *J* = 8,97 Hz, 1H), 2,51 (s amplo, 2H), 2,04 - 2,23 (m, 8H), 1,72 (t, *J* = 13,03 Hz, 2H), 1,39 - 1,59 (m, 5H), 0,97 (d, *J* = 5,29 Hz, 3H); LCMS *m/z* 476,2 [M+H]⁺.

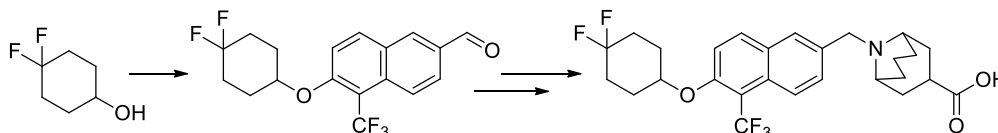
Exemplo 97: ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



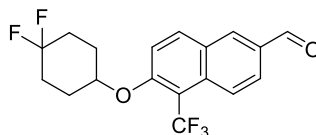
[001038] A uma mistura de 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftaldeído (17 mg, 0,050 mmol), metil éster do ácido 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal de HCl (15 mg, 0,068 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (17 mg, 0,080 mmol) em THF (0,6 mL) foi adicionado ácido acético (5,7 uL, 0,10 mmol). A mistura de reação foi aquecida com irradiação micro-ondas a 100°C por 20 min. À mistura acima foram adicionados MeOH (0,4 mL) e 3 M de NaOH (0,20 mL, 0,60 mmol) e aquecidos com irradiação de micro-ondas a 100°C por 10 min. LC-MS mostra que a hidrólise estava completa. Neutralizada com HCl 1N e purificada através de HPLC (método TFA) para prover o produto desejado como um pó branco após liofilização (13 mg, 43%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 - 8,28 (m, 3H), 7,82 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H),

7,68 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,44 - 4,75 (m, 2H), 3,42 - 3,64 (m, 2H), 3,23 (td, $J = 6,27, 12,55$ Hz, 1H), 1,13 - 2,46 (m, 19H), 0,90 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H); LCMS m/z 490,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 98: ácido 9-((6-((4,4-difluorciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



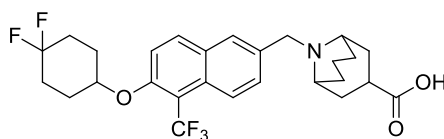
Etapa 1: 6-((4,4-difluorciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftaldeído



[001039] Uma solução de 6-(4,4-difluor-ciclo-hexiloxi)-5-iodo-naftaleno-2-carbaldeído (3,0 g, 7,2 mmol), hexametilfosforamida (6,02 mL, 34,3 mmol) em N,N-dimetilformamida (30 mL, 400 mmol) foi desgaseificada com argônio. A isso foram adicionados iodeto de cobre(I) (2,34 g, 12,3 mmol) e fluorsulfonildifluoracetato de metila (4,49 mL, 34,3 mmol) e a reação foi agitada a 85°C sob atmosfera de argônio. Após agitar por 3 horas, LCMS não mostrou nenhum material de partida restante e confirma a identidade do produto (RT = 2,01 min, MH+ 359,10). A reação foi diluída com EtOAc, filtrado o sólido e o filtrado foi lavado com salmoura e água. A camada orgânica foi então separada, seca, concentrada. O produto bruto foi recristalizado a partir de metanol para fornecer o produto título como um pó branco (1,95 g).

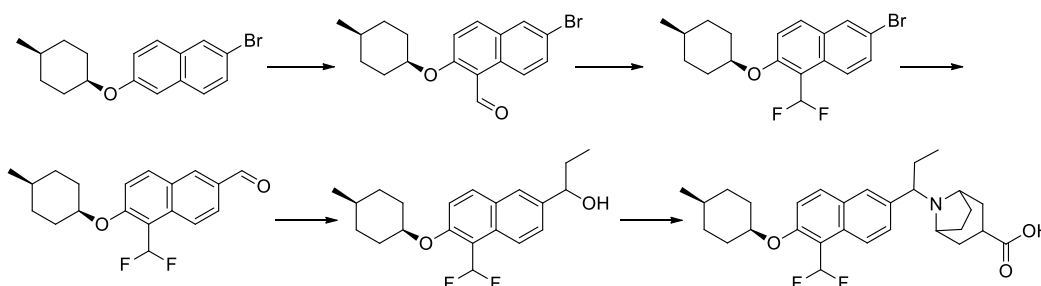
[001040] LCMS: RT 2,01 min; MH+ 359,1; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ 10,15 (s, 1H), 8,28 - 8,40 (m, 2H), 8,14 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,63, 9,16$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,86 (s amplo, 1H), 2,11 - 2,37 (m, 4H), 1,93 - 2,08 (m, 4H).

Etapa 2: ácido 9-((6-((4,4-difluorciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

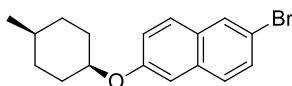


[001041] Uma mistura de cloridrato de metil éster do ácido 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (74 mg, 0,33 mmol) e trietilamina (0,04 mL, 0,27 mmol) em 1,2-dicloroetano (2 mL) foi agitada em RT por 20 min. 6-(4,4-difluor-ciclo-hexiloxi)-5-trifluormetil-naftaleno-2-carbaldeído (80,0 mg, 0,22 mmol) foi então adicionado. A reação foi então agitada a 50°C por 1 h, esfriada, triacetoxiboroidreto de sódio (76 mg, 0,36 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada em rt de um dia para o outro. LCMS mostrou intermediário éster desejado (RT 1,46 min; MH⁺ 526,2). Processado com acetato de etila e salmoura, seco em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O produto bruto foi então dissolvido em tetra-hidrofurano (1 mL), hidróxido de lítio aquoso 1,0 M (2 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em RT por 3 h. Neutralizada com HCl concentrado, o produto foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer o produto desejado como um pó branco (49 mg, sal de TFA). LCMS: RT 1,37 min.; MH⁺ 512,2; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,11 - 8,21 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 1,25, 9,04 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,97 (s amplo, 1H), 4,62 - 4,79 (m, 2H), 3,65 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 3,35 - 3,53 (m, 1H), 2,44 - 2,69 (m, 2H), 1,64 - 2,38 (m, 16H).

Exemplo 99: ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

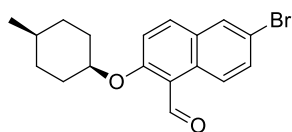


Etapas 1: 2-bromo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftaleno



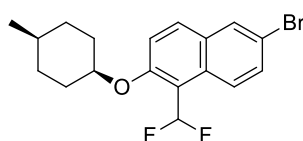
[001042] A uma mistura de *trans*-4-metilciclo-hexan-1-ol (20,5 g, 179,6 mmol, 1,2 eq.) e 6-bromonaftalen-2-ol (33,1 g, 149,8 mol) em THF (300 mL) foi adicionado PPh₃ (62,8 g, 239,5 mmol, 1,6 eq.) seguido por DIAD (48,4 g, 239,5 mmol, 1,6 eq.) em gotas. A mistura foi agitada em rt por 24 h e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (300 mL), lavado com água (100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e evaporada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para fornecer 2-bromo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftaleno como um sólido branco (35,5 g, rendimento: 75%).

Etapa 2: 6-bromo-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-1-naftaldeído



[001043] A uma solução de 2-bromo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftaleno (35,5 g, 111,6 mmol) em CH₂Cl₂ (350 mL) foi adicionada uma solução de deTiCl₄ (31,5 g, 167,5 mmol, 1,5 eq) e dicloro(metoxi)metano (14,0 g, 122,8 mmol, 1,1 eq) em CH₂Cl₂ (700 mL) a 0°C. Após adição, a mistura foi agitada em rt por 12 h. HCl 1N (200 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (500 mLx2). As camadas orgânicas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para fornecer 6-bromo-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-1-naftaldeído como um sólido amarelo claro (38,0 g, rendimento: 98%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

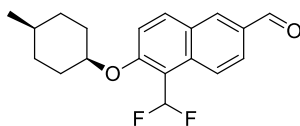
Etapa 3: 6-bromo-1-(difluormetil)-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftaleno



[001044] A uma solução de 6-bromo-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-1-

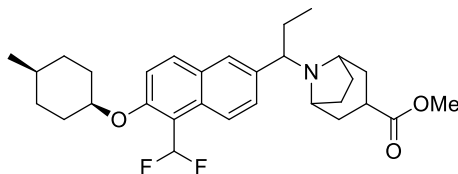
naftaldeído (38,0 g, 109,83 mmol) em DCE (200 mL) foi adicionado DAST (106,1 g, 658,98 mmol, 6,0 eq) em rt. A mistura foi agitada a 80°C por 24 h e esfriada. Água (300 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (200 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado (200 mL), secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi lavado com heptano para fornecer 6-bromo-1-(difluormetil)-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftaleno como um sólido branco (38,0 g, rendimento: 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 54,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 5H), 1,35 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 4: 5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído



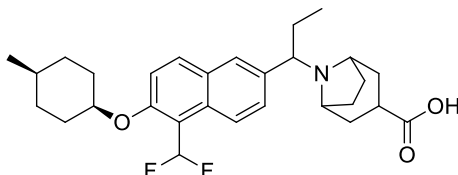
[001045] A uma solução de 6-bromo-1-(difluormetil)-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftaleno (17 g, 46,19 mmol) em THF (130 mL) foi adicionado *n*BuLi (33 mL, 1,6 M, 55,43 mmol, 1,2 eq.) em gotas a -78°C. Após a adição, a mistura foi agitada a -78°C por 30 min. DMF (6,74 g, 92,38 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado à mistura e agitação continuou por 2 horas a -78°C e a reação foi extinta com água (200 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (200 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (200 mLx2), salmoura (200 mLx2) e concentradas. O resíduo foi lavado com heptano para fornecer 5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído como um sólido branco (12,5 g, rendimento: 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,12 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 54,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 5H), 1,37-1,33 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)⁺: 319,1.

Etapa 5: 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila



[001046] A uma mistura de carbonato de potássio (62 mg, 0,45 mmol) e sal de HCl de metil éster do ácido 8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (80 mg, 0,39 mmol) foi adicionada uma solução de 6-(1-bromopropil)-1-(difluormetil)-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftaleno em DMF (3 mL, 0,3 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi filtrada e purificada através de HPLC (método TFA) para coletar o éster desejado como um pó branco após liofilização (81 mg, rendimento 44% de rendimento). LCMS m/z 500,1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: ácido 8-(1-(5-(Difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

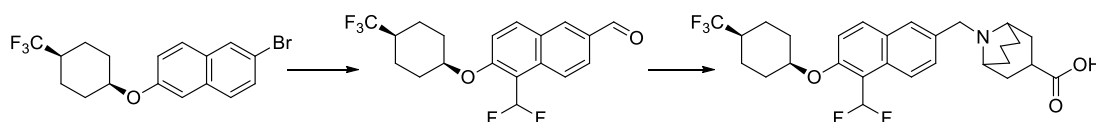


[001047] Ao éster acima em THF (0,6 mL) e MeOH (0,6 mL) foram adicionados 3 M de NOH em água (0,200 mL, 0,600 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 55°C (placa quente) por 1 h. Neutralizada com HCl 2N, diluída com MeOH e purificada através de HPLC (método TFA) para coletar sal de TFA do ácido desejado como um pó branco após liofilização (67 mg, rendimento 84%).

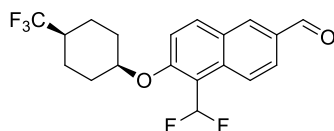
[001048] ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,45 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 - 7,78 (m, 3H), 4,89 (s amplo, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,49 - 2,64 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 1,86 - 2,33 (m, 10H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,46 - 1,63 (m, 3H), 1,27

- 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H), 0,79 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 100: ácido 9-((5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

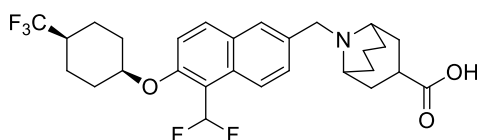


Etapa 1: 5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído



[001049] O composto título foi preparado usando o método descrito para o composto 5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído a partir de 6-bromonaftalen-2-ol e *trans*-4-trifluormetilciclo-hexano-1-mesilato. ESI-MS $(M+H)^+$: 373,2

Etapa 2: ácido 9-((5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

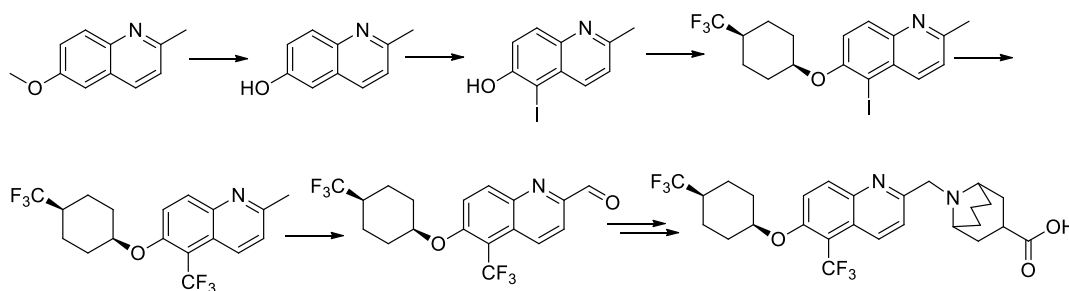


[001050] Uma mistura de 5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (60 mg, 0,161 mmol, 1,0 eq), 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila, sal de HCl (32 mg, 0,177 mmol, 1,1 eq) e isopropóxido de titânio (IV) (92 mg, 0,323 mmol, 2,0 eq) em THF (3 mL) foi agitada a 100°C por 1 h e esfriada para rt. $\text{NaBH}(\text{Oac})_3$ (68 mg, 0,323 mmol, 2,0 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada a 100°C por 1 h. Água (30 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (30mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (60 mLx2) e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (PE/EA = 6:1) para fornecer o éster desejado 9-((5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-

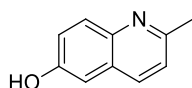
(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-

azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila como um sólido incolor (30 mg, rendimento 34%). ESI-MS (M+H)⁺: 540,1. O éster acima foi então convertido no composto título com o rendimento: 60%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,54 (s amplo, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,69-4,61 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 3H), 2,21-1,93 (m, 8H), 1,76-1,56 (m, 8H). ESI-MS (M+H)⁺: 526,3.

Exemplo 101: ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



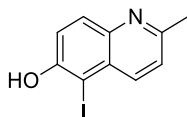
Etapa 1: 2-Metilquinolin-6-ol



[001051] A uma solução de 6-metoxi-2-metilquinolina (preparada de acordo com o procedimento descrito na referência: Kitamura e outros., *J. Syn. Org. Chem.* **2003** (15), 2415, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade) (10 g, 57,5 mmol) em 150 mL de diclorometano foi adicionada em gotas uma solução de BBr₃ (43,1 g, 172,5 mmol) em diclorometano (100 mL) a -78°C. A mistura foi deixada aquece para RT e agitada em RT por 16 h. A reação foi cuidadosamente extinta com metanol a 0°C e a mistura foi diluída com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x). Os orgânicos combinados forma secos, filtrados e concentrados para fornecer o composto título como um sólido amarelo

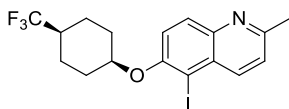
(7,2 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,87-7,81 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 3H), 2,65 (s, 3H).

Etapa 2: 5-Iodo-2-metilquinolin-6-ol



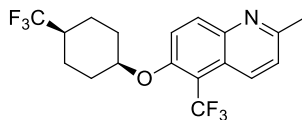
[001052] A uma solução de 2-metilquinolin-6-ol (4,1 g, 27,3 mmol) em diclorometano (200 mL) foram adicionados N-iodossuccinimida (9,2 g, 40,9 mmol) e ácido trifluoracético (1,9 g, 8,2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A mistura foi basificada com amônia para pH = 7,5 e lavada com 100 mL de água. A camada orgânica foi seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etila 8/1) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (4,5 g). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 10,76 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Etapa 3: 5-Iodo-2-metil-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolina



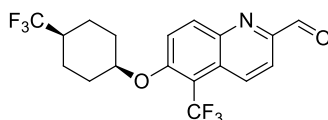
[001053] A mistura de 5-iodo-2-metilquinolin-6-ol (8,0 g, 28 mmol), metanossulfonato de *trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexila (6,9 g, 28 mmol, 1,0 eq) e carbonato de cério (9,2 g, 28 mmol) em *terc*-butanol (100 mL) foi aquecida a 90°C por 6 h. A mistura foi esfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/acetato de etila 20/1) para fornecer o composto título como um sólido branco (4,9 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 436,1.

Etapa 4: 2-Metil-5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolina



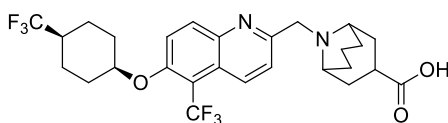
[001054] O composto título foi sintetizado usando o mesmo procedimento que aquele descrito para o composto 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído a partir de 5-iodo-2-metil-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolina para fornecer o composto título como um sólido branco (40% rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 378,1.

Etapa 5: 5-(Trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolina-2-carbaldeído



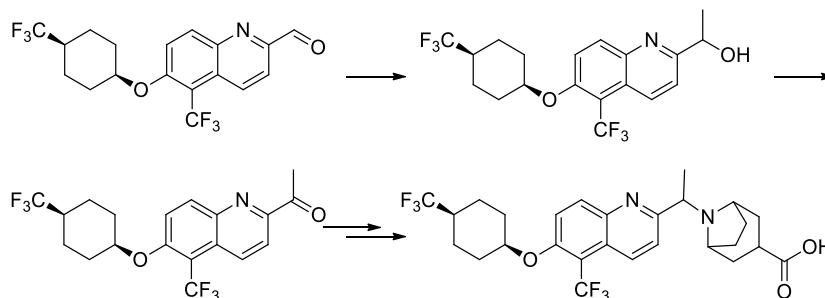
[001055] A uma solução de 2-metil-5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolina (1 eq.) em dioxana foi adicionado SeO₂ (2,5 eq.). A mistura foi agitada a 100°C por 1,5 h e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel com heptano e acetato de etila para fornecer o composto título como um sólido amarelo (rendimento: 36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 2,28-2,24 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 4H), 1,73-1,65 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 392,0.

Etapa 6: ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

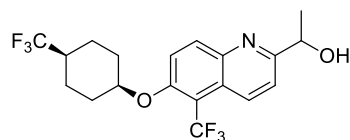


[001056] Uma mistura de metil éster do ácido 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal de HCl (67 mg, 0,31 mmol) em trietilamina (0,05 mL, 0,33 mmol) em 1,2-dicloroetano (2,0 mL) foi agitada em RT por 20 min. 5-(Trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)-ciclohexil)oxi)quinolina-2-carbaldeído (80,0 mg, 0,20 mmol) foi então adicionado. A reação foi então agitada a 50°C por 1 h, esfriada, triacetoxiboroidreto de sódio (86,7 mg, 0,41 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada em RT de um dia para o outro. LCMS mostrou intermediário desejado (RT 1,50 min; MH+559,3). Processado com acetato de etila e salmoura, seco em sulfato de magnésio e concentrado. O produto bruto foi então dissolvido em tetra-hidrofurano (2,0 mL). 2,0 mL de Hidróxido de lítio 1,0 M em água foram adicionados. A mistura foi agitada em RT por 3 h, então neutralizada com HCl concentrado, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada e purificada através de HPLC para fornecer o produto desejado como um pó branco (35 mg). LCMS: RT 1,43 min.; MH+ 545,2; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,59 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,97 (s amplo, 1H), 4,80 - 4,87 (m, 2H), 3,78 (s amplo, 2H), 3,26 - 3,41 (m, 1H), 1,56 - 2,49 (m, 19H).

Exemplo 102: ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

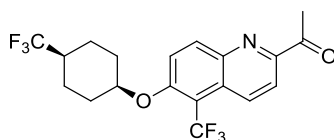


Etapa 1: 1-(5-(trifluormetil)-6-(*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-quinolin-

2-il)etanol

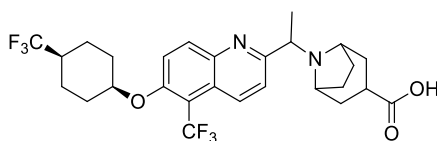
[001057] A uma solução de 5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-quinolina-2-carbaldeído (200,0 mg, 0,51 mmol) em tetra-hidrofurano seco (4,0 mL, 49 mmol) a -78°C sob argônio foi adicionado em gotas 1,4 M de brometo de metila em tolueno/THF (mistura solvente, 75/25) (0,5476 mL, 0,7667 mmol). Após ser agitada a -78°C por 2 h, a reação foi deixada aquecer um pouco antes de ser extinta com cloreto de amônio saturado, extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de gradiente de EtOAc/heptano ISCO de a partir de 0/100 a 100/0) para fornecer o produto bruto como um óleo incolor (133 mg). LC-MS: RT 1,53 min.; MH+ 408,0.

Etapa 2: 1-(5-(trifluormetil)-6-(*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)-oxi)quinolin-2-il)etanona



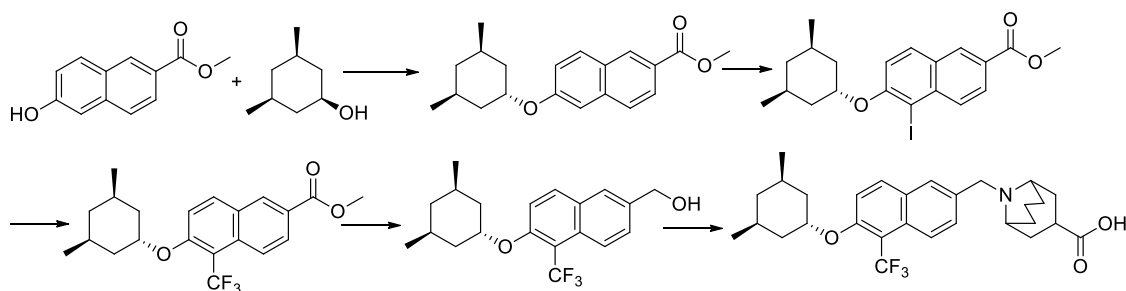
[001058] A uma solução de 1-[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-quinolin-2-il]-etanol (0,13 g, 0,32 mmol) em acetonitrila (2,00 mL, 38,3 mmol) foi adicionada periodinana Dess-Martin (0,271 g, 0,638 mmol). Após ser agitada em RT de um dia para o outro, a reação foi diluída com acetato de etila, lavada com Na₂S₂O₃/NaHCO₃ aquosa (1:1), seguido por água e salmoura. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada para fornecer o produto desejado como um pó branco (127 mg) que foi usado na etapa seguinte sem purificações adicionais. LC-MS: RT 2,16 min.; MH+ 405,9.

Etapa 3: ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



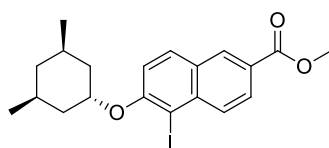
[001059] A uma mistura de 1-[5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etanona (40,0 mg, 0,0987 mmol) e metil éster do ácido 8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; sal de HCl (30, 45 mg, 0,1480 mmol) em tetra-hidrofurano (2,0 mL, 24 mmol) foram adicionados ácido acético (11,22 uL, 0,1974 mmol), tetraisopropóxido de titânio (33,66 mg, 0,1184 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (41,83 mg, 0,1974 mmol) e a reação foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 10 min. LCMS mostrou éter desejado (RT 1,53 min, MH⁺ 559,0) com conversão de 40%, adicionado mais um equivalente de B e Na(OAc)₃BH, aquecido em micro-ondas a 100°C por mais 10 minutos, conversão melhorou para 50%, repetida mais uma vez, conversão ~60%. Processada com EtOAc e água. A camada orgânica foi seca em MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi redissolvido em tetra-hidrofurano (1,0 mL, 12 mmol) e metanol (1,0 mL, 25 mmol), tratado com hidróxido de sódio 3,0 M em água (1,0 mL, 3,0 mmol), aquecido em micro-ondas a 100°C por 10 min, acidificado com HCl 2N, a fase orgânica foi seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer o produto desejado como um pó branco (7 mg, sal de bis-TFA). LCMS: RT 1,46 min.; MH⁺ 545,0; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,72 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 5,10 (s amplo, 1H), 4,71 (q, J = 6,53 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 2,93 - 3,10 (m, 1H), 1,93 - 2,62 (m, 11H), 1,68 - 1,91 (m, 9H).

Exemplo 103: ácido 9-((6-(((trans,trans)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil) naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



Etapa 1: 6-(((*trans, trans*)- 3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila
 [001060] Uma mistura de metil éster do ácido 6-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico (1,00 g, 4,94 mmol), (*cis,cis,cis*)-3,5-dimetil-ciclo-hexanol (0,6341 g, 4,945 mmol) e trifenilfosfina (2,354 g, 8,977 mmol) em tolueno (20 mL, 200 mmol) foi agitada por 20 min, então azodicarboxilato de diisopropila (1,1 mL, 5,4 mmol) foi adicionado em gotas a 0°C. A mistura ficou transparente. A solução foi agitada em refluxo de um dia para o outro. Depois da concentração, o resíduo foi purificado com sílica-gel eluída com EtOAc em hexanos a partir de 0 a 20% para fornecer 6-(((*trans, trans*)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila como um precipitado branco (247 mg, 16%). LCMS mostrou Rt = 2,39 min, um pico M+H em m/z = 313,20.

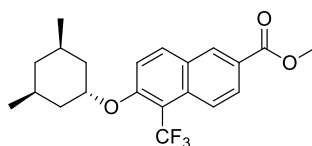
Etapa 2: 6-(((*trans, trans*)- 3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-iodo-2-naftoato de metila



[001061] Uma mistura de 6-(((*trans, trans*)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila (247 mg, 0,000791 mol), N-iodossuccinimida (199 mg, 0,000886 mol) e tetracloreto de zircônio (28 mg, 0,00012 mol) em cloreto de metileno (5,07 mL, 0,0791 mol) foi aquecida para refluxo sob Ar em um frasco por 2 h. O precipitado foi filtrado e o resíduo foi purificado com coluna de sílica-gel eluída com EtOAc em hexano a partir de 0 a 40% para fornecer 6-(((*trans,trans*)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-iodo-2-naftoato de metila como um sólido (130 mg, 38%). LCMS: Rt =

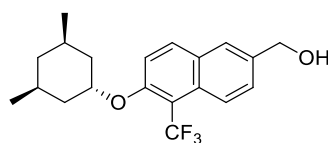
2,59 min, $m/z = 439,10$ $[M+1]$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ 8,49 (s, 1H), 8,12 - 8,21 (m, 1H), 8,02 - 8,10 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,91$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 9,10$ Hz, 1H), 4,31 - 4,51 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 12,49$ Hz, 2H), 1,13 - 1,76 (m, 8H), 0,91 - 1,03 (m, 6H), 0,57 - 0,75 (m, 1H).

Etapla 3: 6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoato de metila



[001062] A uma solução de 6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-iodo-2-naftoato de metila (130 mg, 0,30 mmol), hexametilfosforamida (0,26 mL, 1,5 mmol) e iodeto de cobre(I) (85 mg, 0,44 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL, 20 mmol) foi adicionado fluorsulfonildifluoracetato de metila (0,19 mL, 1,5 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C de um dia para o outro. LCMS mostrou pico de produto desejado, $R_t = 2,49$ min, $m/z = 381,10$ ($[M+1]$, 100%). O solvente foi evaporado e C/C com EA/HE forneceu o produto 6-(((trans,trans)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoato de metila (106 mg, 94%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 9,22$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 11,11$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 9,22$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 9,16$ Hz, 1H), 4,39 - 4,54 (m, 1H), 3,92 - 4,04 (m, 2H), 2,13 (d, $J = 12,49$ Hz, 1H), 1,06 - 1,75 (m, 7H), 0,96 (s amplo, 6H), 0,54 - 0,75 (m, 1H).

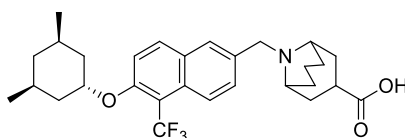
Etapla 4: (6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metanol



[001063] A uma mistura de 6-(((trans,trans)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoato de metila (103 mg, 0,271 mmol) em tetra-

hidrofurano (4,2 mL, 52 mmol) foi adicionado 1,00 M de tetra-hidroaluminato de lítio em tetra-hidrofurano (0,6769 mL, 0,6769 mmol). Evolução de gás observada. A reação foi então agitada em rt por 30 min, LCMS mostrou conversão completa. EtOAc foi adicionado e sal de Rochele foi adicionado e agitado por 30 min. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e evaporada e seca sob vácuo alto para fornecer o produto desejado, (6-(((*trans,trans*)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metanol (84 mg, 88%). LCMS: RT = 2,17 min; m/z = 335,10, M-H₂O; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ 8,20 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,30 - 4,49 (m, 1H), 2,11 (d, J = 12,30 Hz, 2H), 1,47 - 1,78 (m, 4H), 1,06 - 1,24 (m, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,77 - 0,92 (m, 1H), 0,54 - 0,74 (m, 1H).

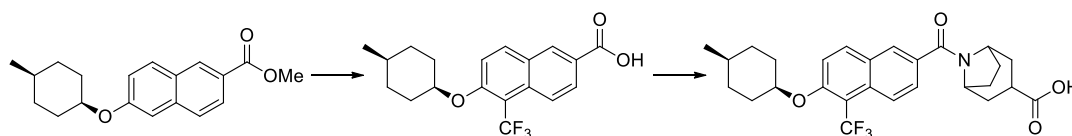
Etapa 5: ácido 9-(((6-(((*trans,trans*)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



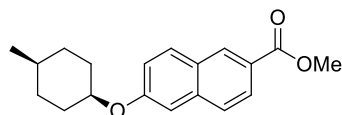
[001064] A uma solução de [6-(((*trans,trans*)-3,5-dimetil-ciclo-hexiloxi)-5-trifluormetil-naftalen-2-il]-metanol (84 mg, 0,24 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,12456 mL, 0,71512 mmol) em cloreto de metileno (1,1 mL, 17 mmol) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (0,036900 mL, 0,47674 mmol) em gotas. Um precipitado branco se formou. A solução foi agitada em rt por 1 h. LCMS não mostrou nenhum material de partida restante e conversão completa para RT = 2,52 min. A mistura foi diluída com DCM e lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio e água, seca em MgSO₄, filtrada, concentrada. O produto bruto foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2,8 mL, 36 mmol), metil éster do ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal de HCl (104,74 mg, 0,47674 mmol) foi adicionado, seguido por carbonato de césio (233,00

mg, 0,71512 mol). A reação foi então aquecida a 80°C por 1 h. LCMS não mostrou nenhum material de partida restante e o término da reação (RT = 1,73 min; m/z=518,3, MH⁺). Esfriada, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água (2x). A fase orgânica foi então separada, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC, removido do solvente, o éster foi então dissolvido em tetra-hidrofurano (1,1 mL, 14 mmol), tratado com 1,0 M de hidróxido de lítio em água (1,6 mL, 1,6 mmol) em rt de um dia para o outro. Acidificada com HCl concentrado, a camada orgânica foi seca e concentrada. O produto bruto foi então purificado através de HPLC para fornecer o composto título como um pó branco (32 mg, 27%). LCMS: RT = 1,65 min.; m/z = 504,3, MH⁺; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 8,09 - 8,21 (m, 2H), 7,75 (d, J = 10,98 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,65 - 4,81 (m, 2H), 4,45 - 4,65 (m, 1H), 3,67 (d, J = 16,38 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,48 - 2,72 (m, 2H), 2,01 - 2,38 (m, 8H), 1,92 (d, J = 10,29 Hz, 2H), 1,48 - 1,82 (m, 4H), 1,04 - 1,21 (m, 2H), 0,99 (s, 6H), 0,56 - 0,77 (m, 1H).

Exemplo 104: ácido 8-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



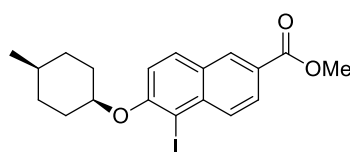
Etapa 1: 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila



[001065] A uma suspensão de 6-hidróxi-2-naftoato de metila (TCI, 809 mg, 4,00 mmol), *trans*-4-metil-ciclo-hexanol (913 mg, 8,00 mmol) e trifenilfosfina (2,10 g, 8,00 mmol) em tolueno (16 mL) em temperatura ambiente foi adicionado azodicarboxilato de di-isopropila (1,68 mL, 8,00 mmol). Durante a adição, a suspensão se transformou em uma solução clara. Após 30 min, LCMS mostrou que a reação estava completa. A

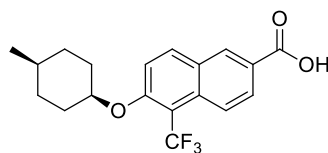
mistura de reação foi concentrada e purificada através de cromatografia flash em coluna de sílica-gel para prover o produto desejado como um sólido branco (995 mg, 83% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,46, 8,88 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 3,21 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,09 (dd, J = 3,59, 13,03 Hz, 2H), 1,63 - 1,80 (m, 2H), 1,34 - 1,61 (m, 5H), 0,98 (d, J = 5,67 Hz, 3H); LCMS m/z 299,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 2: 5-iodo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila



[001066] A uma mistura de 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila (285 mg, 0,955 mmol) e cloreto de zircônio(IV) (23 mg, 0,1 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) foi adicionada *N,N*-iodossuccinimida (258 mg, 1,15 mmol). A mistura de reação foi agitada em rt por 3 h. Ela foi então extinta com NaS_2O_3 saturado e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado, seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash em coluna de sílica-gel para prover produto desejado como um sólido esbranquiçado (341 mg, 84% de rendimento). LCMS m/z 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 3: ácido 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoico

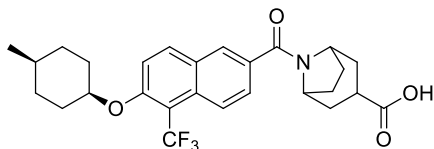


[001067] A uma mistura de 5-iodo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila (212 mg, 0,500 mmol) e iodeto de cobre(I) (171 mg, 0,899 mmol), fluxada com N_2 , foi adicionado DMF (2 mL), seguido por hexametildifosforamida (439 μL , 2,50 mmol). A isso foi adicionado fluorsulfonildifluoracetato de metila (328 μL , 2,50 mmol) e a suspensão foi aquecida a 85°C sob atmosfera de N_2 por 1,5 h. A mistura de reação

foi diluída com EtAOc, filtrada do sólido. A fase orgânica foi lavada com salmoura (x3), seca em MgSO_4 , concentrada para prover o éster de metila bruto como um óleo. LCMS m/z 367,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001068] O éster acima foi dissolvido em MeOH (2 mL) e THF (2 mL) e adicionados 3 M de NaOH (0,5 mL, 1,50 mmol). A mistura foi aquecida com irradiação de micro-ondas a 100°C por 10 min, acidificada com HCl 1N e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca, filtrada e concentrada para fornecer um sólido, que foi triturado com MeCN para fornecer o ácido desejado como um sólido esbranquiçado (172 mg, 98%). ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ 8,60 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 8,17 - 8,29 (m, 2H), 8,06 - 8,14 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H), 4,97 (s amplo, 1H), 1,95 - 2,14 (m, 2H), 1,64 - 1,81 (m, 2H), 1,38 - 1,61 (m, 5H), 0,98 (d, $J = 5,29$ Hz, 3H); LCMS m/z 353,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

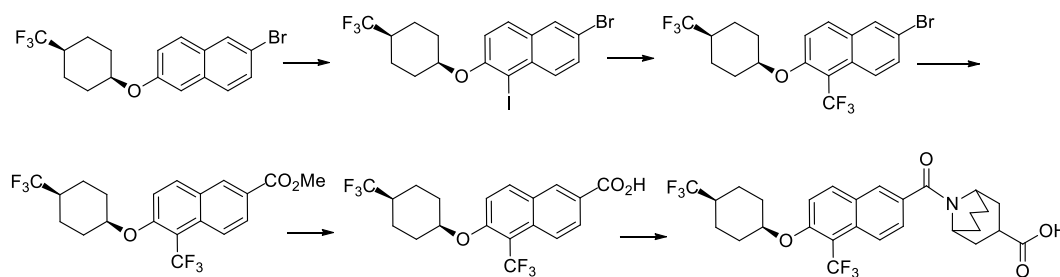
Etapa 4: ácido 8-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



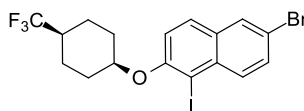
[001069] A uma mistura de ácido 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoico (18 mg, 0,051 mmol) e 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila; sal HCl (13 mg, 0,063 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado HATU (23 g, 0,060 mmol), seguido por N,N-di-isopropiletilamina (45 μL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 min. À mistura acima foi adicionado AcOH (5,8 μL , 0,10 mmol) e agitada em rt por 10 min para extinguir a reação. NaOH 3 M (0,2 mL, 0,6 mmol) foi então adicionado e aquecido com irradiação de micro-ondas a 100°C por 5 min. Ela foi acidificada com HCl 1N e purificada através de HPLC (método TFA) para obter o ácido desejado como um sólido branco (18 mg, 72% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,26 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,76, 9,04$ Hz, 1H), 7,58

(d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,96 (s amplo, 1H), 4,87 (s amplo, 1H), 4,24 (s amplo, 1H), 2,93 - 3,09 (m, 1H), 1,80 - 2,26 (m, 10H), 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,41 - 1,61 (m, 5H), 0,98 (d, $J = 5,52$ Hz, 3H); LCMS m/z 490,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 105: ácido 9-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

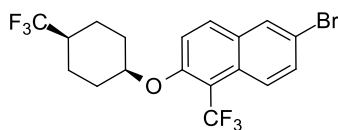


Etapa 1: 6-bromo-1-iodo-2-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno



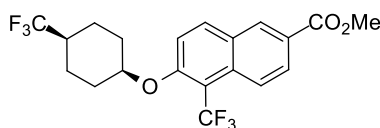
[001070] A uma solução de 2-bromo-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno (3,00 g, 8,04 mmol, 1,0 eq) e NIS (1,99 g, 8,85 mmol, 1,1 eq) em CH_3CN (50 mL) foi adicionado TFA (90 mg, 0,80 mmol, 0,1 eq.). A mistura foi agitada em rt de um dia para o outro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em EtOAc (100 mL). O solvente foi lavado com água (100 mL), seco em Na_2SO_4 e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 9/1) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (3,6 g, rendimento: 90%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 2,0$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,21-2,00 (m, 5H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H).

Etapa 2: 6-bromo-1-(trifluormetil)-2-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno



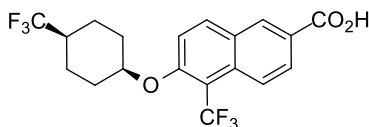
[001071] A uma mistura de 6-bromo-1-iodo-2-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno (3,00 g, 6,04 mmol), CuI (2,87 g, 15,10 mmol, 2,5 eq) e DIPEA (7,79 g, 60,40 mmol, 10,0 eq) em DMF (50 mL) foi adicionado FSO₂CF₂CO₂CH₃ (11,59 g, 60,40 mmol, 10,0 eq). A mistura foi agitada a 85°C por 16 h e esfriada. A mistura foi diluída com água (200 mL) e extraída com EtOAc (100 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (200 mL) e salmoura (200 mL). O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 9/1) para fornecer o composto titulado como um sólido amarelo (2,4 g, 91% de rendimento).

Etapas 3: 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila



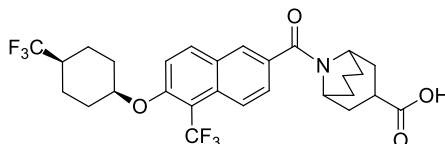
[001072] A uma autoclave foi adicionada uma solução de 6-bromo-1-(trifluormetil)-2-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno (1,32 g, 3,0 mmol) em MeOH (50 mL), seguido por PdCl₂(dppf) (245 mg, 0,3 mmol, 0,1 eq) e TEA (1,26 mL, 9,0 mmol, 3,0 eq). A mistura foi agitada a 100°C por 4 h sob CO (15 atm). A mistura foi esfriada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para fornecer o composto titulado como um sólido amarelo (750 mg, 62% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,68-1,56 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 421,1.

Etapas 4: ácido 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-

naftoico

[001073] A uma mistura de 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila (750 mg, 1,78 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado NaOH (214 mg, 5,36 mmol, 3,0 eq). A mistura foi agitada a 70°C por 2 h. Então a mistura foi esfriada para rt e concentrada. O resíduo foi ressuspenso em 3 mL de água e acidificado para pH = 6 com HCl 1N. O sólido branco foi concentrado através de filtragem e seco para fornecer o composto titulado (660 mg, 90% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,20-8,18 (m, 2H), 8,10 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 6H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 407,1.

Etapa 5: ácido 9-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

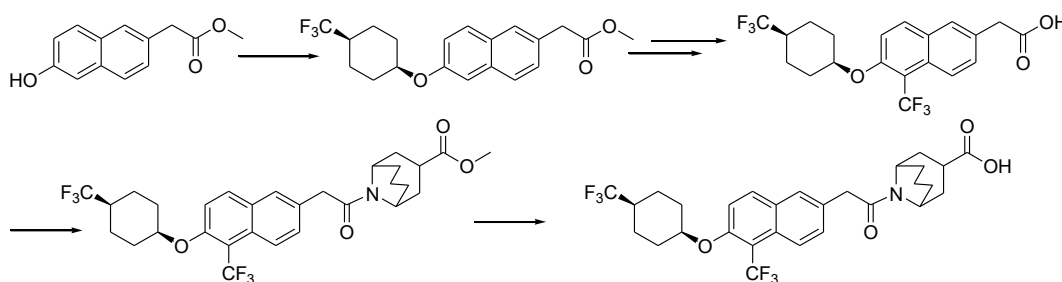


[001074] A uma solução de ácido 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoico (120 mg, 0,30 mmol) em 3 mL de DMF foram adicionados 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila, sal de HCl (60 mg, 0,33 mmol, 1,1 eq), HOBt (60 mg, 0,45 mmol, 1,5 eq), TEA (91 mg, 0,9 mmol, 3,0 eq) e EDCI (85 mg, 0,45 mmol, 1,5 eq). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A solução foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (10 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM/MeOH = 50/1) para fornecer o éster desejado como um óleo incolor (80 mg, 63% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz,

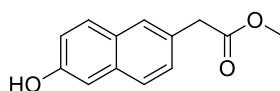
CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 2,0$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,13-1,95 (m, 6H), 1,91-1,82 (m, 8H), 1,75-1,59 (m, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 572,2.

[001075] A uma solução do éster acima (80 mg, 0,14 mmol) em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5 mL, 1:1) foi adicionado LiOH (10 mg, 0,42 mmol, 3,0 eq.). A mistura foi agitada em rt por 16 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi suspenso em água (1 mL). A mistura foi acidificada com HCl 1N para pH = 6. O sólido foi coletado através de filtração e purificado através de HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ -TFA 0,05%) para fornecer o composto título como um sólido branco (26 mg, rendimento 33%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 6H), 1,99-1,71 (m, 13H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 558,2.

Exemplo 106: ácido 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



Etapa 1: 2-(6-hidroxinaftalen-2-il)acetato de metila

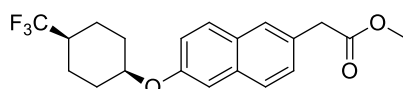


[001076] A uma solução de ácido 2-(6-hidroxinaftalen-2-il)acético (830 mg, 4,1 mmol) em 20 mL de MeOH foram adicionadas 4 gotas de H_2SO_4 concentrado. A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 16 h e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/ EtOAc = 4/1) para fornecer o

composto título como um sólido branco (710 mg, 80% de rendimento).

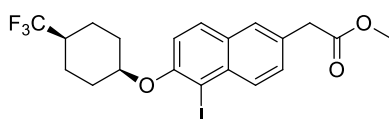
[001077] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,62 (s, 3H); ESI-MS ($M+H$) $^+$: 216,9.

Etapa 2: 2-(6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)acetato de metila



[001078] Uma mistura de 2-(6-hidroxi-naftalen-2-il)acetato de metila (710 mg, 3,28 mmol), metanossulfonato de *trans*-4-(trifluormetil)ciclo-hexila (1,2 g, 4,93 mmol, 1,5 eq) e Cs_2CO_3 (1,6 g, 4,93 mmol, 1,5 eq) em 10 mL de *t*-BuOH foi aquecida em refluxo por 16 h e esfriada. A mistura foi despejada em 50 mL de água e extraída com EtOAc (30 mLx3). Os orgânicos combinados foram secos e concentrados para fornecer um sólido marrom escuro (560 mg, 50% de rendimento). ESI-MS ($M+H$) $^+$: 353,1. O produto bruto foi então refluxado em metanol com H_2SO_4 concentrado para converter o ácido em éster de metila correspondente. Processado e purificado em coluna de sílica-gel para fornecer o composto título como um sólido branco (535 mg, rendimento: 91%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,73-4,71 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 2H); ESI-MS ($M+H$) $^+$: 367,1.

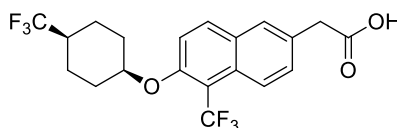
Etapa 3: 2-(5-iodo-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)acetato de metila



[001079] A uma solução de 2-(6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)acetato de metila (535 mg, 1,46 mmol) em MeCN (5 mL) foi adicionado NIS (361 mg, 1,60 mmol, 1,1 eq, seguido por TFA

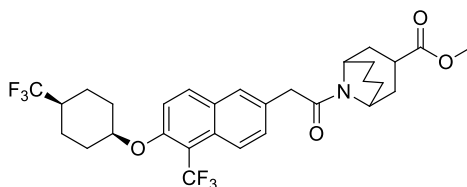
(50 mg, 0,44 mmol, 0,3 eq.). A mistura foi agitada em rt por 16 h. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para fornecer o composto título como um sólido branco (500 g, rendimento: 70%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,22-2,05 (m, 5H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)acético



[001080] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento para ácido 6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoico a partir de 2-(5-iodo-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)acetato de metila. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,18-1,24 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 6H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 421,1.

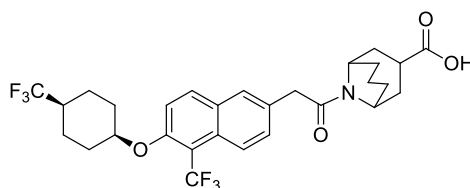
Etapa 5: 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila



[001081] A uma solução de ácido 2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)acético (200 mg, 0,476 mmol, 1,0 eq) e metil 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila, sal de

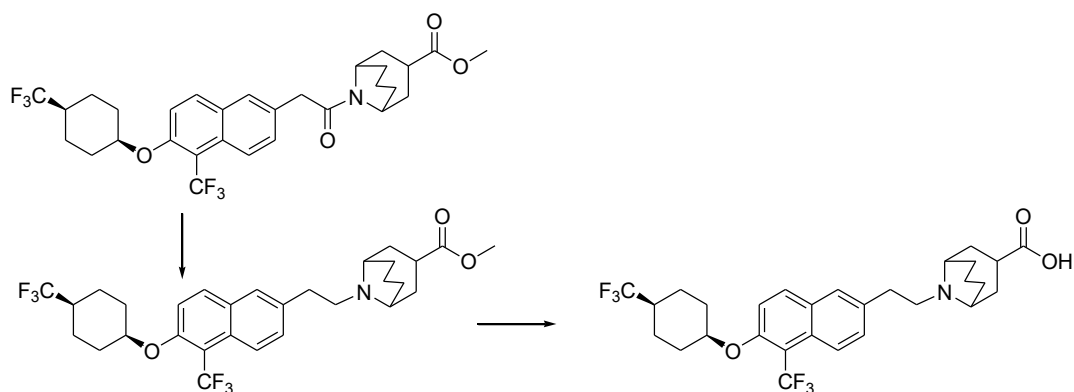
HCl (96 mg, 0,524 mmol, 1,1 eq.) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado HATU (362 mg, 0,952 mmol, 2,0 eq.) seguido por TEA (96 mg, 0,952 mmol, 2,0 eq.). A mistura foi agitada em rt por 5 h e diluída com 20 mL de água. A mistura foi extraída com DCM (20 mLx3) e os orgânicos combinados foram secos e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para fornecer o composto título como um óleo incolor (220 mg; rendimento: 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 1 H), 4,87 (s, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,90-1,50 (m, 16H); ESI-MS (M+H)⁺: 586,2.

Etapa 6: ácido 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

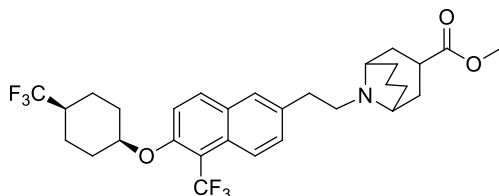


[001082] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 104 como um sólido branco (15 mg, rendimento: 23%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 3H), 2,04-1,54 (m, 16H); ESI-MS (M+H)⁺: 572,3.

Exemplo 107: ácido 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

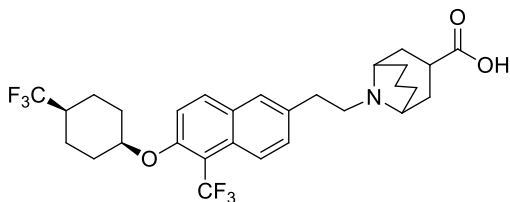


Etapa 1: 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila



[001083] Uma mistura de 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (200 mg, 0,342 mmol, 1,0 eq) e BH_3/THF (3,4 mL, 1M, 3,42 mmol, 10,0 eq) em THF (5 mL) foi agitada a 60°C por 6 h e diluída com 30 mL de água. A mistura foi extraída com DCM (30 mLx3) e os orgânicos combinados foram secos e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para fornecer o composto título como um sólido branco (60 mg, rendimento: 31%). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 572,1.

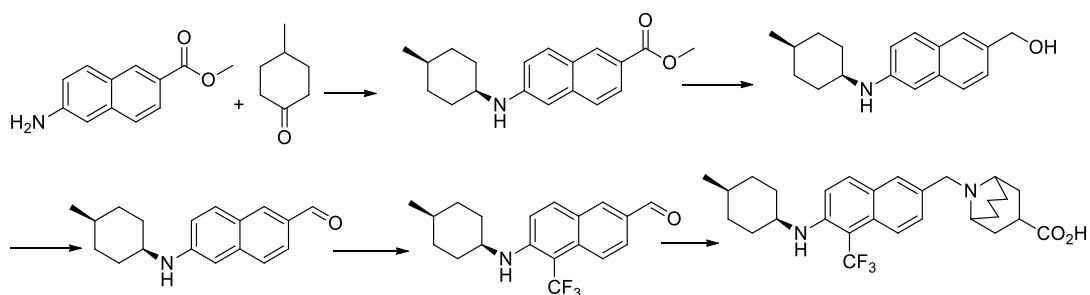
Etapa 2: ácido 9-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



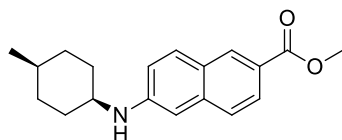
[001084] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 104 como um sólido branco (40 mg,

rendimento: 69%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 6H), 2,22-2,01 (m, 5H), 1,90-1,70 (m, 8H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 558,1.

Exemplo 108: ácido 9-((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

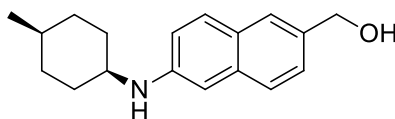


Etapas 1: 6-((*cis*-4-(metil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoato de metila



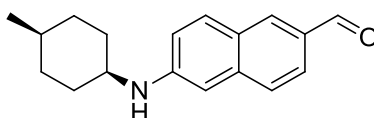
[001085] A uma solução de 6-amino-2-naftoato de metila (1,2 g, 6,0 mmol, 1,0 eq.) e 4-metilciclo-hexanona (900 mg, 8,0 mmol, 1,3 eq.) em DCE (20 mL) foram adicionados $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,6 g, 12,0 mmol, 2,0 eq) e HOAc (720 mg, 12,0 mol, 2,0 eq). A mistura foi agitada a 80°C por 16 h e esfriada. A mistura foi dividida entre DCM (30 mL) e NaHCO_3 aquoso saturado (30 mL). A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi lavado com MeOH (5 mLx3) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (712 mg, rendimento: 40%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 2H), 0,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 298,2,

Etapas 2: (6-((*cis*-4-(metil)ciclo-hexil)amino)naftalen-2-il)metanol



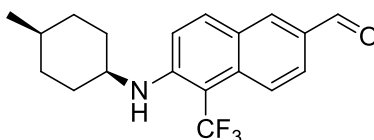
[001086] A uma solução de 6-((*cis*-4-(metil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoato de metila (179 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq) em THF seco (2 mL) foi adicionado LiAlH_4 (31 mg, 0,8 mmol, 1,5 eq.) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h e extinta com $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. A mistura foi diluída com água (15 mL) e extraída com EtOAc (15 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas para fornecer o composto título como um óleo amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional (130 mg; rendimento: 80%). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 270,2.

Etapa 3: 6-((*cis*-4-(metil)ciclo-hexil)amino)-2-naftaldeído



[001087] Uma mistura de 6-((*cis*-4-(metil)ciclo-hexil)amino)naftalen-2-il)metanol (134 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq) e MnO_2 (440 mg, 5,0 mmol, 10,0 eq) em DCM (5 mL) foi agitada em rt por 16 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto título como um óleo amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional (81 mg, rendimento: 60%). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 268,2.

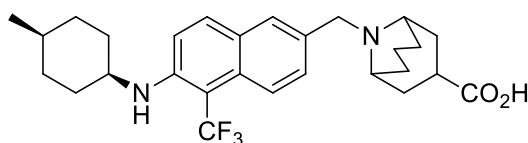
Etapa 4: 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)-5-(trifluormetil)-2-naftaldeído



[001088] Uma mistura de 6-((*cis*-4-(metil)ciclo-hexil)amino)-2-naftaldeído (400 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq) e 1-trifluormetil-1,3-di-hidro-3,3-dimetil-1,2-benziodoxol (referência vide M.S. Wiehn e outros *J. Fluorine Chem.* 131 (2010) P-951, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade) (741 mg, 2,25 mmol, 1,5 eq) em CAN (4 mL) foi aquecida a 80°C por 16 h em um tubo vedado. A mistura foi esfriada

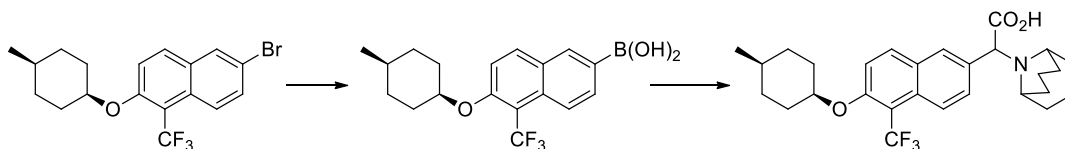
para rt e dividida entre DCM (30 mL) e H₂O (30 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 6/1) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (200 mg, rendimento: 60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,04 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 336,2.

Etapa 5: ácido 9-((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

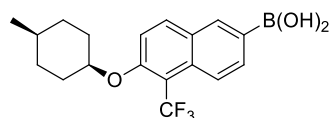


[001089] A uma mistura de sal de HCl de metil éster do ácido 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico em THF (0,7 mL) foi adicionada trietilamina (17 µL, 0,12 mmol) e agitada em rt por 15 min. A esta mistura foi adicionado 6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)-5-(trifluormetil)-2-naftaldeído (34 mg, 0,10 mmol), seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (28 mg, 0,13 mmol) e ácido acético (6,8 µL, 0,12 mmol). A mistura de reação foi aquecida com irradiação com micro-ondas a 100°C por 20 min. À mistura acima foram adicionados NaOH 3M em água (0,5 mL, 2 mmol) e MeOH (0,8 mL). A mistura de reação foi aquecida com irradiação com micro-ondas a 100°C por 10 min. Ela foi neutralizada com HCl 1N, filtrada e purificada através de HPLC (método TFA) para coletar o ácido desejado como um pó branco após liofilização (35 mg, rendimento 58%). ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄) δ 7,83 - 8,11 (m, 3H), 7,60 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H), 4,50 - 4,73 (m, 2H), 3,92 (s amplo, 1H), 3,62 (s amplo, 2H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 2,47 - 2,65 (m, 2H), 1,99 - 2,38 (m, 6H), 1,45 - 1,96 (m, 9H), 1,12 - 1,36 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,42 Hz, 3H); LCMS m/z 489,1 [M+H]⁺.

Exemplo 109: ácido 2-(9-Azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-2-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)acético

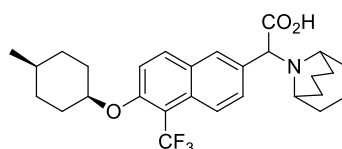


Etapa 1: ácido (6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)borônico



[001090] A uma solução de 6-bromo-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-1-(trifluormetil)naftaleno, preparada de acordo com o procedimento para 6-bromo-1-(trifluormetil)-2-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno a partir de *trans*-4-metilciclo-hexanol (774 mg, 2,00 mmol) em THF (4 mL) a -78°C foi adicionado *n*-butillítio em hexano 2,5 M (0,96 mL, 2,4 mmol) em gotas sob N₂. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 min. Borato de triisopropil (0,69 mL, 3,0 mmol) foi adicionado e agitado a -78°C por 1 h. A reação foi extinta com HCl 1N e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash em coluna de sílica-gel, eluída com EtOAc/MeOH/AcOH (100:10:1) para obter o ácido borônico como um sólido branco (234 mg, rendimento 33%). ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,00 - 8,19 (m, 3H), 7,76 (dd, *J* = 1,13, 8,69 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 4,89 (s amplo, 1H), 1,91 - 2,15 (m, 2H), 1,59 - 1,79 (m, 2H), 1,38 - 1,57 (m, 5H), 0,96 (d, *J* = 5,29 Hz, 3H); LCMS *m/z* 353,1 [M+H]⁺.

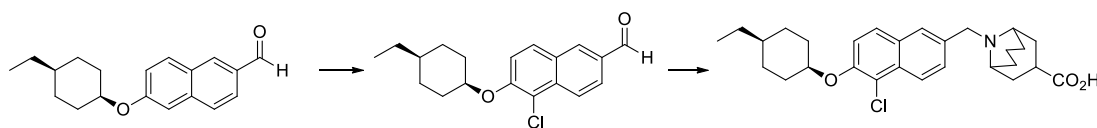
Etapa 2: ácido 2-(9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-2-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)acético



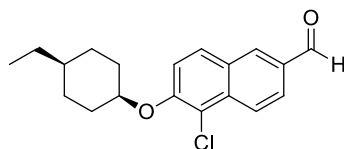
[001091] A uma mistura de hidrato de ácido glioxálico (21 mg, 0,23

mmol) e ácido (6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)borônico (67 mg, 0,19 mmol) em 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-ol (2 mL) foi adicionado sal de HCl de 9-azabicyclo[3.3.1]nonano (46 mg, 0,28 mmol). À suspensão acima foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (50 μ L, 0,28 mmol) e agitada em rt por 2 dias. A mistura foi purificada através de HPLC (método TFA) para coletar o produto desejado como um pó branco após liofilização (3 mg, 3% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ 8,22 - 8,28 (m, 2H), 8,10 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,44 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,93 (s amplo, 1H), 3,38 - 4,03 (m, 2H), 1,23 - 2,35 (m, 21H), 0,95 (d, J = 5,29 Hz, 3H); LCMS m/z 490,1,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 110: ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

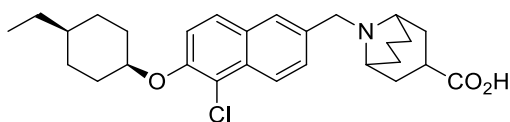


Etapa 1: 5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído



[001092] A solução de 6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (1,41 g, 5,00 mmol), N-clorossuccinimida (801 mg, 6,00 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi aquecida com irradiação de micro-ondas a 100°C por 20 min. A mistura foi dividida entre EtOAc e salmoura. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o aldeído desejado como um sólido amarelo pálido (1,84 g, 100% de rendimento). LCMS m/z 317,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

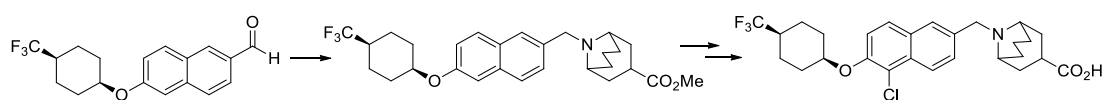
Etapa 2: ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



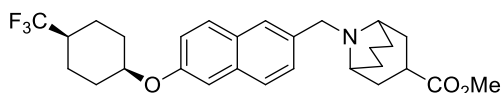
[001093] A uma mistura de sal de HCl de metil éster do ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (46 mg, 0,21 mmol) e 5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (56 mg, 0,15 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (46 mg, 0,22 mmol). A solução de reação foi aquecida com irradiação com micro-ondas a 100°C por 20 min.

[001094] À mistura acima foram adicionados NaOH 3 M em água (0,8 mL, 2 mmol) e MeOH (0,8 mL) e aquecidos com irradiação com micro-ondas a 100°C por 10 min. Ela foi neutralizada com HCl 1N. Filtrada e purificada através de HPLC (método TFA) para coletar o sal de TFA do produto desejado como um pó branco após liofilização (47 mg, 53% de rendimento). ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,29 (d, *J* = 8,69 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,61 - 4,75 (m, 2H), 3,64 (s amplo, 2H), 3,41 (t, *J* = 9,25 Hz, 1H), 2,56 (s amplo, 2H), 1,42 - 2,39 (m, 16H), 1,17 - 1,40 (m, 3H), 0,93 (t, *J* = 6,99 Hz, 3H); LCMS *m/z* 470,0 [M+H]⁺.

Exemplo 111: ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



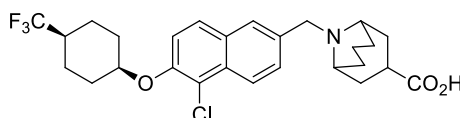
Etapas 1: 9-((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila



[001095] A uma mistura de 6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (161 mg, 0,500 mmol) e sal de HCl de metil éster do ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (132 mg, 0,600 mmol) em THF (2 mL) foram adicionados ácido acético (43 µL, 0,76 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (159 mg, 0,750 mmol). A mistura de reação foi então aquecida com irradiação com micro-ondas a 100°C por 20 min.

Ela foi dividida entre EtOAc e salmoura. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash em coluna de sílica-gel para fornecer o éster desejado como um óleo incolor (215 mg, 88% de rendimento). LCMS m/z 490,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

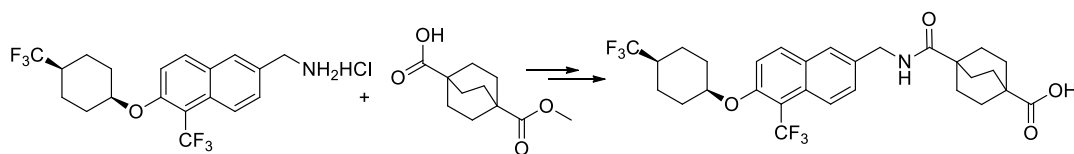


[001096] A solução de 9-((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (98 mg, 0,20 mmol), N-clorossuccinimida (41 mg, 0,31 mmol) em acetonitrila (1 mL) foi aquecida com irradiação com micro-ondas a 80°C por 20 min. A mistura foi purificada através de HPLC (método TFA) para obter o intermediário éster (53 mg, 42% de rendimento).

[001097] LCMS m/z 524,0 [M+H]⁺..

[001098] O éster acima foi dissolvido em THF (0,6 mL) e MeOH (0,6 mL), adicionado NaOH 3 M em água (0,2 mL, 0,6 mmol) e aquecido a 50°C (placa quente) por 1 h. Ela foi neutralizada com HCl 1N e purificada através de HPLC (método TFA) para obter o produto desejado como um pó branco após liofilização (34 mg, 64% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 8,11 (s amplo, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 4,95 (s amplo, 1H), 4,61 - 4,78 (m, 2H), 3,65 (d, *J* = 15,56 Hz, 2H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 9,29 Hz, 2H), 2,02 - 2,38 (m, 9H), 1,64 - 2,01 (m, 8H); LCMS m/z 510,0 [M+H]⁺.

Exemplo 112: ácido 4-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)carbamoil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[001099] A uma solução de sal de cloridrato de (5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metanamina (100 mg, 0,25 mmol) em 2 mL de DMF foram adicionados ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (60 mg, 0,28 mmol, 1,1 eq.), HOBt (51 mg, 0,38 mmol, 1,5 eq.), TEA (76 mg, 0,75 mmol, 3,0 eq.) e EDCI (73 mg, 0,38 mmol, 1,5 eq.). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A solução foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (10 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM/MeOH = 50/1) para fornecer o éster de metila correspondente como um óleo incolor (56 mg, rendimento: 37%). ESI-MS (M+H)⁺: 586,2.

[001100] À solução do éster acima (56 mg, 0,096 mmol) em MeOH/H₂O (5 mL, 1:1) foi adicionado NaOH (12 mg, 0,287 mmol, 3 eq.). A mistura foi agitada a 65°C de um dia para o outro. O solvente foi removido através de pressão reduzida e o resíduo foi suspenso em água (1 mL). A mistura foi acidificada com HCl 1N para pH = 6. A mistura resultante foi purificada através de HPLC reversa (MeCN/H₂O-TFA 0,05%) para fornecer o composto título como um sólido branco (30 mg, rendimento: 55%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,75-1,56 (m, 18H); ESI-MS (M+H)⁺: 572,1.

Exemplo 113: ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-1-aminoindano-6-carboxílico

[001101] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 105. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,4 Hz,

9,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,74-5,71 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 566,2.

Exemplo 114: ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-6-aminoindol-3-carboxílico

[001102] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 105. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 2,0$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 565,1.

Exemplo 115: ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico

[001103] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 105. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,0$ Hz, 9,6 Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 3H), 1,97-1,60 (m, 14H); ESI-MS (M+H)⁺: 544,1.

Exemplo 116: ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-deca-hidroquinolinaisoquinolina-5-carboxílico

[001104] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 105. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,02-1,48 (m, 13H), 1,45-1,30 (m, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 572,2.

Exemplo 117: ácido 2-(2-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico

[001105] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 106. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,6 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,70-4,69 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 3,90 (AB, 2H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 3H), 2,00-1,61 (m, 14H). ESI-MS (M+H)⁺: 558,1.

Exemplo 118: ácido 2-(2-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)acetil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico

[001106] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 106. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,53 (s amplo, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,78-7,51 (m, 3H), 5,05 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,13-1,56 (m, 15H); ESI-MS (M+H)⁺: 512,3.

Exemplo 119: ácido 4-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)aminometil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

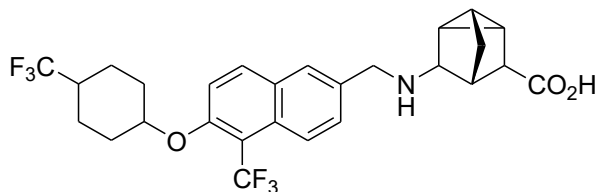
[001107] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 85. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 12H), 1,45-1,41 (m, 6H). ESI-MS (M+H)⁺: 558,2.

Exemplo 120: ácido 4-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

[001108] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 85. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,6 Hz,

9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 2,35-2,09 (m, 5H), 1,92-1,81 (m, 8H), 1,79-1,61 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 559,9.

Exemplo 121: ácido 7-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-tríciclo[3.1.1.0]heptano-5-carboxílico



[001109] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 85. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,34-4,31 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 1H), 2,91 (s, 0,5H), 2,60 (s, 0,5H), 2,55 (s, 0,5H), 2,49 (s, 0,5H), 2,21-2,02 (m, 3H), 1,78-1,45 (m, 11H). ESI-MS (M+H)⁺: 528,1.

Exemplo 122: 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)-naftaleno-2-il)etil)-8-ácido azabíciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001110] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 88. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,46-4,45 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 7H), 1,92-1,81 (m, 3H), 1,73-1,61 (m, 9H). ESI-MS (M+H)⁺: 543,9.

Exemplo 123: ácido 3-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-7,7-dimetilbíciclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico

[001111] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 85. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,19-

2,06 (m, 3H), 1,84-1,60 (m, 8H), 1,33-1,06 (m, 5H), 0,97 (s, 6H). ESI-MS (M+H)⁺: 557,9.

Exemplo 124: ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001112] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 93. ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 1,89, 9,06 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H), 4,96 (s amplo, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,42 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 6,67 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 6,04 Hz, 1H), 2,88 - 3,06 (m, 1H), 2,48 - 2,61 (m, 1H), 1,90 - 2,40 (m, 9H), 1,84 (d, *J* = 6,42 Hz, 3H), 1,72 (t, *J* = 12,84 Hz, 2H), 1,37 - 1,61 (m, 5H), 0,97 (d, *J* = 5,29 Hz, 3H); LCMS m/z 490,3 [M+H]⁺.

Exemplo 125: ácido 9-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001113] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 104. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 4,90 - 4,98 (m, 2H), 4,01 (s amplo, 1H), 3,31 - 3,45 (m, 1H), 1,85 - 2,25 (m, 10H), 1,63 - 1,82 (m, 4H), 1,40 - 1,60 (m, 5H), 0,98 (d, *J* = 5,52 Hz, 3H); LCMS m/z 504,3 [M+H]⁺.

Exemplo 126: ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-7-oxa-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001114] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 97. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 8,08 - 8,19 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,80 (s amplo, 2H), 3,75 - 4,08 (m, 1H), 3,70 - 3,85 (m, 1H), 3,50 - 3,59 (m, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 2,33 - 2,38 (m, 2H), 1,96 - 2,13 (m, 2H), 1,70 (t, *J* = 13,18 Hz, 2H), 1,37 - 1,60 (m, 5H), 0,96 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); LCMS m/z 492,2 [M+H]⁺.

Exemplo 127: ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001115] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 93. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 4,95 (s amplo, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,27 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 3,01, 11,55 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 2,84 - 3,03 (m, 1H), 2,35 - 2,65 (m, 2H), 2,01 - 2,32 (m, 8H), 1,87 - 1,99 (m, 2H), 1,70 (t, *J* = 13,05 Hz, 2H), 1,35 - 1,59 (m, 5H), 0,96 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H); LCMS *m/z* 504,3 [M+H]⁺.

Exemplo 128: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001116] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 93. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,33 (s amplo, 1H), 8,06 - 8,22 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 4,97 (s amplo, 1H), 4,72 - 4,95 (m, 1H), 4,18 - 4,32 (m, 1H), 3,30 - 3,49 (m, 1H), 3,09 - 3,23 (m, 1H), 1,37 - 2,63 (m, 21H), 0,98 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H), 0,77 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H); LCMS *m/z* 518,3 [M+H]⁺.

Exemplo 129: ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-7-hidróxi-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001117] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 97. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 8,07 - 8,18 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 4,95 (s amplo, 1H), 4,55 - 4,72 (m, 2H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 4,02 - 4,30 (m, 1H), 3,62 - 3,81 (m, 2H), 2,22 - 2,88 (m, 4H), 1,80 - 2,28 (m, 7H), 1,70 (t, *J* = 13,05 Hz, 2H), 1,36 - 1,59 (m, 5H), 0,96 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); LCMS *m/z* 506,3 [M+H]⁺.

Exemplo 130: ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1

[001118] O composto título foi preparado de acordo com o método do

Exemplo 94. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,33 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,63, 9,16$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,96 (s amplo, 1H), 4,51 - 4,63 (m, 1H), 4,41 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,46 - 3,55 (m, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 2,48 - 2,66 (m, 1H), 2,12 - 2,41 (m, 4H), 1,91 - 2,10 (m, 5H), 1,84 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,72 (t, $J = 13,05$ Hz, 2H), 1,39 - 1,60 (m, 5H), 0,98 (d, $J = 5,77$ Hz, 3H); LCMS m/z 490,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 131: ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 2 [001119] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 95. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,31 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,76, 9,04$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,47 - 4,61 (m, 1H), 4,39 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 2,95 (tt, $J = 6,09, 11,73$ Hz, 1H), 2,47 - 2,63 (m, 1H), 2,10 - 2,38 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 5H), 1,83 (d, $J = 6,53$ Hz, 3H), 1,70 (t, $J = 13,18$ Hz, 2H), 1,36 - 1,58 (m, 5H), 0,96 (d, $J = 5,77$ Hz, 3H); LCMS m/z 490,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 132: ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico [001120] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 99. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,43 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 9,41, 15,69$ Hz, 2H), 7,40 - 7,79 (m, 3H), 4,99 - 5,26 (m, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,11 - 4,27 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 1H), 3,08 - 3,24 (m, 1H), 1,82 - 2,63 (m, 11H), 1,78 (d, $J = 6,53$ Hz, 3H), 1,71 (t, $J = 13,43$ Hz, 3H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,32 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 133: ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico [001121] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 99. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,44 (d, $J = 8,78$ Hz,

1H), 8,05 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41 - 7,76 (m, 3H), 4,89 (s amplo, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 4,38 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,44 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, $J = 6,12, 11,70$ Hz, 1H), 2,47 - 2,63 (m, 1H), 2,10 - 2,36 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 5H), 1,83 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H); LCMS m/z 472,1 [M+H]⁺.

Exemplo 134: ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001122] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 99. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,41 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,98 - 8,13 (m, 2H), 7,42 - 7,77 (m, 3H), 4,87 - 4,92 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,02 (s amplo, 2H), 2,89 - 3,08 (m, 1H), 2,42 - 2,63 (m, 2H), 1,96 - 2,23 (m, 8H), 1,71 (t, $J = 13,43$ Hz, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,23 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H); LCMS m/z 458,1 [M+H]⁺.

Exemplo 135: ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001123] ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,45 (d, $J = 6,27$ Hz, 1H), 8,00 - 8,14 (m, 2H), 7,41 - 7,78 (m, 3H), 4,87 - 4,94 (m, 1H), 4,69 - 4,79 (m, 1H), 4,20 - 4,31 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 3,07 - 3,21 (m, 1H), 1,80 - 2,63 (m, 13H), 1,48 - 1,78 (m, 6H), 1,24 - 1,43 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H), 0,76 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); LCMS m/z 500,1 [M+H]⁺.

Exemplo 136: ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1

[001124] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 133 e purificado através de cromatografia quiral. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,44 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41 - 7,76 (m, 3H), 4,89 (s amplo, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 4,38 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,44 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, $J = 6,12, 11,70$ Hz, 1H), 2,47 - 2,63 (m, 1H), 2,10 - 2,36 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 5H), 1,83 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 3H),

1,25 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H); LCMS m/z 472,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 137: ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1

[001125] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 133 e purificado através de cromatografia quiral. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,44 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41 - 7,76 (m, 3H), 4,89 (s amplo, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 4,38 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,44 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, $J = 6,12$, 11,70 Hz, 1H), 2,47 - 2,63 (m, 1H), 2,10 - 2,36 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 5H), 1,83 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H); LCMS m/z 472,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 138: ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 1

[001126] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 132 e purificado através de cromatografia quiral. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,43 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 9,41$, 15,69 Hz, 2H), 7,40 - 7,79 (m, 3H), 4,99 - 5,26 (m, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,11 - 4,27 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 1H), 3,08 - 3,24 (m, 1H), 1,82 - 2,63 (m, 11H), 1,78 (d, $J = 6,53$ Hz, 3H), 1,71 (t, $J = 13,43$ Hz, 3H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,32 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 139: ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero

2

[001127] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 132 e purificado através de cromatografia quiral. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,43 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 9,41$, 15,69 Hz, 2H), 7,40 - 7,79 (m, 3H), 4,99 - 5,26 (m, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,11 - 4,27 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 1H), 3,08 - 3,24 (m, 1H), 1,82 - 2,63 (m, 11H), 1,78 (d, $J = 6,53$ Hz, 3H), 1,71 (t, $J = 13,43$ Hz, 3H), 1,49 -

1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,32 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 140: ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

enantiômero 1

[001128] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 99 e purificado através de cromatografia quiral. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,45 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 - 7,78 (m, 3H), 4,89 (s amplo, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,07 (dd, $J = 3,26, 11,55$ Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,49 - 2,64 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 1,86 - 2,33 (m, 10H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,46 - 1,63 (m, 3H), 1,27 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H), 0,79 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 141: ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

enantiômero 2

[001129] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 99 e purificado através de cromatografia quiral. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,45 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 - 7,78 (m, 3H), 4,89 (s amplo, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,07 (dd, $J = 3,26, 11,55$ Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,49 - 2,64 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 1,86 - 2,33 (m, 10H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,46 - 1,63 (m, 3H), 1,27 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H), 0,79 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 142: ácido 9-((6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001130] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 83. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,97 - 8,07 (m, 1H), 7,80 - 7,93 (m, 2H), 7,53 - 7,66 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 4,88 - 4,94 (m, 1H), 4,59 - 4,74 (m, 2H), 3,55 - 3,74 (m, 2H),

3,36 - 3,46 (m, 1H), 2,47 - 2,71 (m, 2H), 1,99 - 2,37 (m, 9H), 1,56 - 1,95 (m, 8H); LCMS m/z 476,1 [M+H]⁺.

Exemplo 143: ácido metil 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-(7R,9aR)-octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-7-carboxílico

[001131] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,89 - 8,02 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,16 - 4,39 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,36 - 3,55 (m, 2H), 3,07 - 3,32 (m, 5H), 2,68 - 2,84 (m, 2H), 2,35 (d, J = 12,30 Hz, 1H), 2,05 - 2,28 (m, 3H), 1,52 - 1,97 (m, 9H); LCMS m/z 573,3 [M+H]⁺.

Exemplo 144: ácido 3-(4-{[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-carboxílico

[001132] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 86. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s amplo, 1H), 8,84 (s amplo, 1H), 8,22 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,06 - 8,16 (m, 2H), 7,65 - 7,76 (m, 2H), 5,10 (s amplo, 1H), 4,23 (s amplo, 2H), 2,39 - 2,47 (m, 1H), 2,04 (d, J = 12,80 Hz, 2H), 1,88 (s, 12H), 1,53 - 1,78 (m, 7H); LCMS m/z 544,2 [M+H]⁺.

Exemplo 145: ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-(7R,9aR)-octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-7-carboxílico

[001133] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,89 - 8,02 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,89 (s amplo, 1H), 4,18 - 4,41 (m, 2H), 3,22 - 3,74 (m, 6H), 2,87 (s amplo, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,03 - 2,37 (m, 5H), 1,55 - 1,96 (m, 10H); LCMS m/z 559,3 [M+H]⁺.

Exemplo 146: ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-

hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3,3]heptano-6-carboxílico

[001134] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (dd, J = 2,89, 9,41 Hz, 1H), 8,02 - 8,18 (m, 2H), 7,61 - 7,79 (m, 2H), 5,11 (s amplo, 1H), 4,45 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 4,27 - 4,39 (m, 2H), 3,89 - 4,24 (m, 2H), 3,13 (s amplo, 1H), 2,74 - 3,00 (m, 1H), 2,27 - 2,46 (m, 4H), 1,97 - 2,11 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 1,54 - 1,80 (m, 6H); LCMS m/z 516,2 [M+H]⁺.

Exemplo 147: ácido N-((5-(trifluormetil)-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-amino-indano-5-carboxílico

[001135] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s amplo, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 1,13, 7,91 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 5,11 (s amplo, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,30 - 4,55 (m, 2H), 3,13 - 3,29 (m, 1H), 2,90 - 3,08 (m, 1H), 2,55 - 2,70 (m, 1H), 2,30 - 2,45 (m, 2H), 2,04 (d, J = 12,80 Hz, 2H), 1,54 - 1,81 (m, 6H); LCMS m/z 552,2 [M+H]⁺.

Exemplo 148: ácido 3-((5-(trifluormetil)-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

[001136] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 - 9,97 (m, 1H), 8,22 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 5,12 (s amplo, 1H), 4,52 (s amplo, 2H), 3,58 (s amplo, 4H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 2,21 (s amplo, 2H), 1,89 - 2,11 (m, 3H), 1,52 - 1,81 (m, 6H); LCMS m/z 502,2 [M+H]⁺.

Exemplo 149: ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3,2]hexano-5-carboxílico

[001137] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 - 7,67 (m, 2H), 5,02 (s

amplo, 1H), 4,62 (s amplo, 2H), 4,04 - 4,52 (m, 4H), 2,08 - 2,37 (m, 3H), 1,99 (dd, J = 5,77, 9,04 Hz, 1H), 1,65 - 1,90 (m, 6H), 1,41 (dd, J = 5,52, 9,04 Hz, 1H), 1,23 - 1,35 (m, 1H); LCMS m/z 502,2 [M+H]⁺.

Exemplo 150: ácido N-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-deca-hidroquinolinaisoquinolina-8-carboxílico

[001138] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,57 - 7,71 (m, 2H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,40 - 4,59 (m, 2H), 3,36 (s amplo, 1H), 3,09 - 3,28 (m, 2H), 2,52 - 2,74 (m, 2H), 2,28 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 12,05 Hz, 2H), 1,89 - 2,10 (m, 3H), 1,69 - 1,88 (m, 10H), 1,35 - 1,55 (m, 3H); LCMS m/z 558,2 [M+H]⁺.

Exemplo 151: ácido 3-((6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico

[001139] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 1H), 7,71 (ddd, J = 1,63, 9,10, 13,62 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,48 (d, J = 14,31 Hz, 2H), 3,37 - 3,69 (m, 4H), 2,50 - 2,80 (m, 3H), 2,11 - 2,38 (m, 3H), 1,61 - 2,05 (m, 12H); LCMS m/z 544,2 [M+H]⁺.

Exemplo 152: ácido N-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-4-aminobicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

[001140] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,14 - 2,36 (m, 5H), 1,96 - 2,13 (m, 6H), 1,86 - 1,95 (m, 2H), 1,68 - 1,86 (m, 6H); LCMS m/z 530,2 [M+H]⁺.

Exemplo 153: ácido N-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-

naftalen-2-ilmetil)-1-aminoadamantano-3-carboxílico

[001141] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,22 - 8,31 (m, 1H), 8,10 - 8,18 (m, 1H), 8,03 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 1H), 5,01 (s amplo, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,39 (s amplo, 2H), 2,27 (td, J = 7,69, 11,23 Hz, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 4H), 1,96 - 2,11 (m, 6H), 1,65 - 1,94 (m, 10H); LCMS m/z 570,3 [M+H]⁺.

Exemplo 154: ácido 3-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3,3,0]octano-7-carboxílico

[001142] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (s amplo, 1H), 7,53 - 7,72 (m, 2H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,51 (d, J = 2,76 Hz, 2H), 3,72 (s amplo, 1H), 3,37 - 3,59 (m, 1H), 2,73 - 3,25 (m, 5H), 2,08 - 2,38 (m, 4H), 1,55 - 2,05 (m, 9H); LCMS m/z 530,2 [M+H]⁺.

Exemplo 155: 2-((5-(trifluormetil)-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-((9S,9aR)-octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-9-il)metanol

[001143] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,17 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,86 (s amplo, 1H), 7,58 - 7,69 (m, 1H), 7,51 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,98 (s amplo, 1H), 3,65 - 4,03 (m, 3H), 3,37 - 3,64 (m, 3H), 3,06 - 3,22 (m, 3H), 2,91 - 3,05 (m, 1H), 2,52 - 2,89 (m, 1H), 2,07 - 2,45 (m, 4H), 1,64 - 2,04 (m, 11H); LCMS m/z 545,3 [M+H]⁺.

Exemplo 156: ácido 8-((6-((4,4-difluorciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001144] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 98. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,25 - 8,33 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 1H), 4,98 (s amplo, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,03 (s amplo, 2H),

2,89 - 3,06 (m, 1H), 2,43 - 2,60 (m, 2H), 1,87 - 2,29 (m, 14H); LCMS m/z 545,3 [M+H]⁺.

Exemplo 157: ácido 2-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-2-aza-6-oxaespíro[3,4]octano-7-carboxílico

[001145] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,46 - 4,62 (m, 3H), 3,98 - 4,44 (m, 6H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 2,45 (dd, J = 5,15, 13,43 Hz, 1H), 2,07 - 2,36 (m, 3H), 1,65 - 1,90 (m, 6H); LCMS m/z 532,2 [M+H]⁺.

Exemplo 158: ácido (1R,5S,7r)-3-((2-(4-(trifluormetil)ciclo-hexiloxi)-1-(trifluormetil)naftalen-6-il)metil)-3-aza-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico

[001146] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 - 8,10 (m, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,35 - 3,74 (m, 3H), 2,87 - 3,26 (m, 2H), 2,03 - 2,53 (m, 7H), 1,68 - 1,96 (m, 10H); LCMS m/z 544,2 [M+H]⁺.

Exemplo 159: ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-(azetidina-3-il)-ciclo-hexano -1-carboxílico

[001147] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,39 - 4,63 (m, 2H), 3,93 - 4,30 (m, 4H), 2,52 - 2,79 (m, 1H), 2,08 - 2,37 (m, 4H), 1,52 - 2,06 (m, 11H), 1,13 - 1,50 (m, 2H), 0,98 (q, J = 12,30 Hz, 1H), 0,75 - 0,90 (m, 1H); LCMS m/z 558,3 [M+H]⁺.

Exemplo 160: ácido 8-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-8-azabícclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001148] O composto título foi preparado de acordo com o método do

Exemplo 101. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,67 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 5,07 (s amplo, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (s amplo, 2H), 3,05 (tt, $J = 5,80, 12,14$ Hz, 1H), 2,08 - 2,55 (m, 11H), 1,68 - 1,89 (m, 6H); LCMS m/z 531,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 161: ácido 2-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-2-aza-5-oxaespino[5,4]decano-8-carboxílico

[001149] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 1,63 - 2,39 (m, 14 H) 2,87 - 3,08 (m, 1 H) 3,21 (s amplo, 2 H) 3,34 - 3,47 (m, 1 H) 3,80 - 3,98 (m, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 5,03 (s amplo, 1 H) 7,61 (d, $J=9,29$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=9,04, 1,76$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,16 (d, $J=9,29$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H); LCMS m/z 560,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 162: ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1

[001150] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,28 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,76, 9,04$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,81 (tt, $J = 6,24, 11,95$ Hz, 1H), 2,49 (s amplo, 2H), 2,10 - 2,35 (m, 3H), 1,63 - 1,97 (m, 15H); LCMS m/z 544,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 163: ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 2

[001151] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,27 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,76, 9,04$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,54 - 2,76 (m, 3H), 2,10 - 2,37 (m, 3H), 1,59 - 2,06 (m, 15H);

LCMS m/z 544,2 [M+H]⁺.

Exemplo 164: N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-1-amino-3,5-dimetiladamantano

[001152] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,32 - 2,42 (m, 1H), 2,13 - 2,22 (m, 2H), 1,62 - 1,95 (m, 13H), 1,39 - 1,55 (m, 4H), 1,23 - 1,36 (m, 2H), 0,95 - 1,04 (m, 6H); LCMS m/z 554,3 [M+H]⁺.

Exemplo 165: ácido 7-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

[001153] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,39 - 4,60 (m, 2H), 4,28 - 4,37 (m, 1H), 4,14 (s amplo, 1H), 3,34 - 3,91 (m, 1H), 2,56 - 2,71 (m, 1H), 2,45 (s amplo, 1H), 2,12 - 2,37 (m, 4H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 1,68 - 1,89 (m, 7H); LCMS m/z 516,2 [M+H]⁺.

Exemplo 166: ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aminobicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001154] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (s amplo, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,18 - 3,25 (m, 1H), 2,59 - 2,71 (m, 1H), 2,04 - 2,38 (m, 9H), 1,59 - 1,90 (m, 10H), 1,36 - 1,56 (m, 2H); LCMS m/z 558,3 [M+H]⁺.

Exemplo 167: ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aza-7-oxabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001155] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,29 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,10 - 8,21 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,82 (s amplo, 2H), 4,10 (s amplo, 2H), 3,70 - 3,86 (m, 1H), 3,55 (s amplo, 2H), 2,04 - 2,88 (m, 8H), 1,58 - 1,90 (m, 7H); LCMS m/z 558,3 [M+H]⁺.

Exemplo 168: 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano

[001156] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,10 - 8,19 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,53 (s amplo, 2H), 2,47 - 2,63 (m, 2H), 1,96 - 2,37 (m, 9H), 1,62 - 1,95 (m, 10H); LCMS m/z 500,2 [M+H]⁺.

Exemplo 169: ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-hidróxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001157] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,29 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,08 - 8,21 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,41 - 4,73 (m, 3H), 3,98 - 4,34 (m, 1H), 3,69 (s amplo, 2H), 2,79 (d, J = 15,81 Hz, 1H), 2,50 (s amplo, 1H), 1,65 - 2,37 (m, 15H); LCMS m/z 560,2 [M+H]⁺.

Exemplo 170: ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001158] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,31 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,13 - 8,21 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,11 (s amplo, 2H), 3,36 (d, J = 3,26 Hz, 1H), 2,60 - 2,77 (m, 3H), 2,08 - 2,46 (m, 7H), 1,65 - 1,91 (m, 6H); LCMS m/z 558,0 [M+H]⁺.

Exemplo 171: ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001159] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 97. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,95 (s amplo, 1H), 4,58 - 4,77 (m, 2H), 3,65 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 3,35 - 3,51 (m, 1H), 2,57 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 1,98 - 2,40 (m, 8H), 1,90 (dd, J = 5,65, 14,43 Hz, 1H), 1,52 - 1,79 (m, 5H), 1,22 - 1,51 (m, 5H), 0,85 - 0,99 (m, 3H); LCMS m/z 504,1 [M+H]⁺.

Exemplo 172: ácido 8-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001160] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 97. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,02 - 8,18 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,95 (s amplo, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,02 (s amplo, 2H), 2,88 - 3,06 (m, 1H), 2,42 - 2,60 (m, 2H), 1,96 - 2,25 (m, 8H), 1,20 - 1,77 (m, 9H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS m/z 490,1 [M+H]⁺.

Exemplo 173: ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1

[001161] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 88. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,38, 9,16 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,50 - 4,61 (m, 1H), 4,40 (q, J = 6,53 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 2,88 - 3,05 (m, 1H), 2,47 - 2,62 (m, 1H), 2,08 - 2,41 (m, 7H), 1,65 - 2,06 (m, 12H); LCMS m/z 544,0 [M+H]⁺.

Exemplo 174: ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 2

[001162] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 88. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,01 - 8,20 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,50 - 4,61 (m, 1H), 4,40 (q, J = 6,53 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 2,95 (tt, J = 6,09, 11,73 Hz, 1H), 2,47 - 2,62 (m, 1H), 2,07 - 2,44 (m, 7H), 1,64 - 2,05 (m, 12H); LCMS m/z 544,0 [M+H]⁺.

Exemplo 175: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001163] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 93. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,04 - 8,19 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,28 (m, 1H), 4,95 (s amplo, 1H), 4,20 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 6,02, 11,80 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 14,31 Hz, 1H), 2,29 - 2,62 (m, 3H), 1,52 - 2,28 (m, 16H), 1,23 - 1,51 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS m/z 518,1 [M+H]⁺.

Exemplo 176: ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001164] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 93. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,20 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,85 (s amplo, 1H), 4,40 - 4,51 (m, 1H), 4,29 (q, J = 6,53 Hz, 1H), 3,29 - 3,43 (m, 1H), 2,76 - 2,94 (m, 1H), 2,36 - 2,52 (m, 1H), 1,77 - 2,31 (m, 9H), 1,66 - 1,75 (m, 3H), 1,43 - 1,65 (m, 4H), 1,13 - 1,42 (m, 5H), 0,83 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS m/z 504,1 [M+H]⁺.

Exemplo 177: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001165] O composto título foi preparado de acordo com o método do

Exemplo 88. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 8,04 - 8,22 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,93 (dd, $J = 3,39, 11,42$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 12,05$ Hz, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,06 - 3,20 (m, 1H), 1,54 - 2,63 (m, 21H), 0,75 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); LCMS m/z 572,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 178: ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001166] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 88. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,58 (d, $J = 6,02$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 2,89, 11,42$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 2,86 - 3,03 (m, 1H), 1,65 - 2,62 (m, 19H), 0,78 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); LCMS m/z 558,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 179: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001167] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 92. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,32 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,29$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 2H), 4,24 (s amplo, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,05 - 3,23 (m, 1H), 1,82 - 2,61 (m, 13H), 1,52 - 1,80 (m, 5H), 1,23 - 1,52 (m, 5H), 0,93 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H), 0,76 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); LCMS m/z 532,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 180: ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001168] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 92. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,32 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 7,98 - 8,09 (m, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,63, 9,16$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,96 (s amplo, 1H), 4,58 (d, $J = 6,27$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 3,26, 11,55$ Hz, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 2,85

- 3,05 (m, 1H), 1,86 - 2,63 (m, 12H), 1,54 - 1,76 (m, 4H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,25 - 1,37 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3H); LCMS m/z 518,1 [M+H]⁺.

Exemplo 181: ácido 8-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001169] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26 - 8,32 (m, 1H), 8,12 - 8,21 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,71 (s amplo, 2H), 3,65 (s amplo, 2H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 1,62 - 2,75 (m, 19H); LCMS m/z 544,2 [M+H]⁺.

Exemplo 182: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-cloronaftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001170] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 94. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,33 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,91 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 5,00 - 5,31 (m, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,18 (s amplo, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 1,43 - 2,67 (m, 21H), 1,20 - 1,42 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,18 Hz, 3H); LCMS m/z 484,1 [M+H]⁺.

Exemplo 183: ácido 9-(((5-Cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

[001171] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 110. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 4,87 - 4,91 (m, 1H), 4,59 - 4,77 (m, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 2,48 - 2,75 (m, 2H), 1,80 - 2,36 (m, 9H), 1,42 - 1,78 (m, 8H), 0,97 (d, J = 4,91 Hz, 3H); LCMS m/z 456,0 [M+H]⁺.

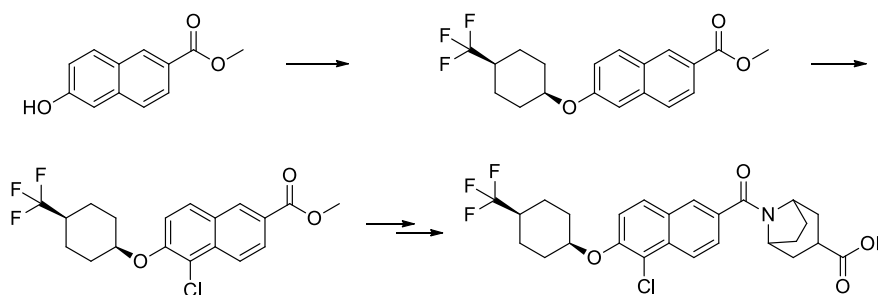
Exemplo 184: ácido 8-(1-(5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001172] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 110. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,33 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,51, 9,04$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,54 (d, $J = 6,27$ Hz, 1H), 4,40 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, $J = 5,93, 11,76$ Hz, 1H), 2,46 - 2,63 (m, 1H), 1,75 - 2,37 (m, 12H), 1,45 - 1,73 (m, 6H), 1,23 - 1,39 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); LCMS m/z 470,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

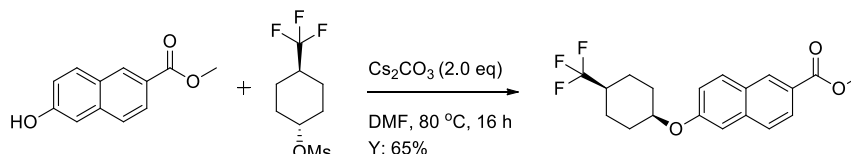
Exemplo 185: ácido 8-((5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001173] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 110. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,30 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,51, 8,78$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,02 (s amplo, 2H), 2,97 (t, $J = 6,02$ Hz, 1H), 2,42 - 2,63 (m, 2H), 1,97 - 2,24 (m, 8H), 1,43 - 1,73 (m, 6H), 1,20 - 1,39 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); LCMS m/z 456,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 186: ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



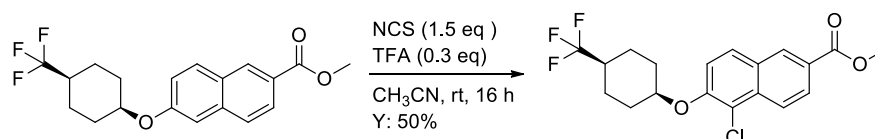
Etapa 1: 6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila



[001174] Uma mistura de 6-hidróxi-2-naftoato de metila (14,0 g, 70,0 mmol, 1,0 eq), metanossulfonato de *cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexila (21,0

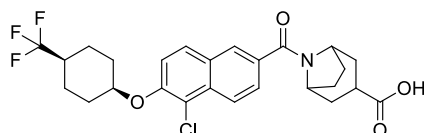
g, 84,0 mmol, 1,2 eq) e Cs_2CO_3 (45,0 g, 140,0 mmol, 2,0 eq) em DMF (150 mL) foi aquecida a 80°C por 16 h e esfriada. A mistura foi diluída com EtOAc (300 mL) e lavada com H_2O (300 mLx3). A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo como um eluente) para fornecer 6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila como sólido amarelo (13,0 g, rendimento: 65%). ^{11}H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,52 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,27-2,11 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 4H), 1,65-1,59 (m, 2H). LCMS m/z 353,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2: 5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila



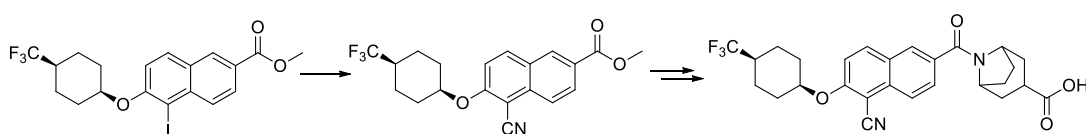
[001175] A uma mistura de 6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila (1,75 g, 5,0 mmol, 1,0 eq) e NCS (1,05 g, 7,5 mmol, 1,5 eq) em MeCN (10 mL) foi adicionado TFA (170 mg, 1,5 mmol, 0,3 eq.). A mistura foi agitada em rt por 16 h e extinta com Na_2SO_3 aquoso (50 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (50 mLx2). As camadas orgânicas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas para fornecer um produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 50:1) para fornecer 5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato como um sólido amarelo (900 mg, rendimento: 50%). LCMS m/z 387,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 3: ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

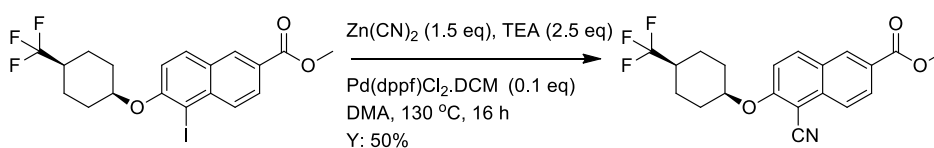


[001176] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 105. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 6H), 1,88-1,55 (m, 11H). LCMS m/z 510,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemplo 187: ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

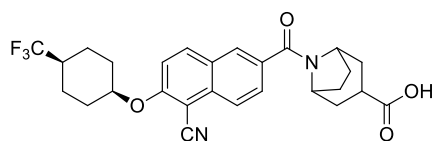


Etapa 1: 5-ciano-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila



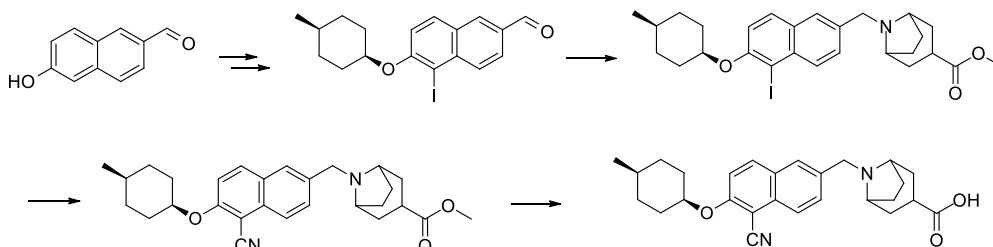
[001177] Uma mistura de 5-iodo-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila (2,4 g, 5,0 mmol, 1,0 eq), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (870 mg, 7,5 mmol, 1,5 eq) e TEA (1,3 g, 12,5 mmol, 2,5 eq) em DMA (15 mL) foi purgada com N_2 por 3 vezes, então $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (410 mg, 0,5 mmol, 0,1 eq) foi adicionado. A mistura foi agitada a 130°C por 16 h e esfriada. A mistura foi diluída com EtOAc (150 mL) e lavada com H_2O (100 mLx3). A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para fornecer 5-ciano-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila como um sólido amarelo (900 mg, rendimento: 50%). LCMS m/z 378,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

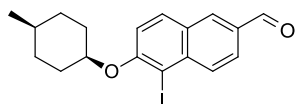


[001178] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 105. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,32-1,83 (m, 18H). LCMS m/z 501,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 188: ácido 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

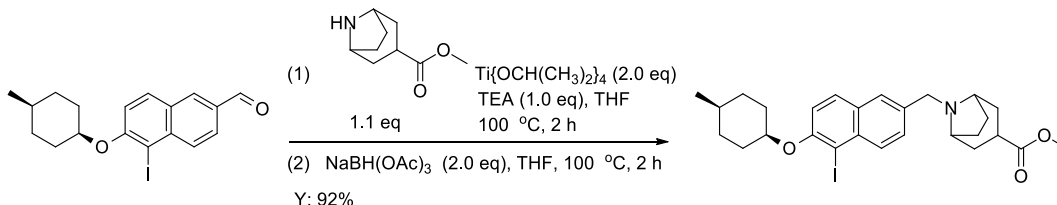


Etapa 1: 5-iodo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído



[001179] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. LCMS m/z 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

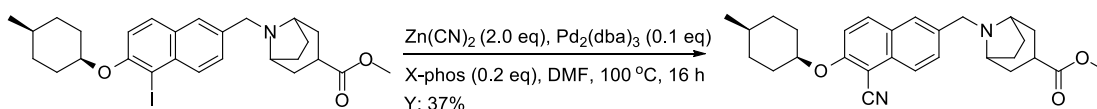
Etapa 2: 8-((5-iodo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila



[001180] A uma mistura de 5-iodo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftaldeído (130 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq), TEA (50 mg, 0,50 mmol, 1,5 eq) e 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila (62 mg, 0,36 mmol, 1,1 eq) em THF (2 mL) foi adicionado $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (188 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq). A mistura foi agitada a 100°C por 2 h e esfriada.

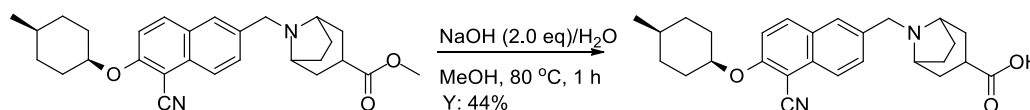
NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada a 100°C por mais 2 h. A mistura foi diluída com água (10 mL) e extraída com EtOAc (10 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 mL), salmoura (10 mL), secas em Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado através de HPLC de fase reversa (MeCN/H₂O-0,05% TFA) para fornecer 8-((5-iodo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila como um sólido amarelo (130 mg, rendimento: 92%). LCMS m/z 548,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila



[001181] A uma mistura de 8-((5-iodo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila (130 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq), Zn(CN)₂ (55 mg, 0,48 mmol, 2,0 eq) e X-phos (23 mg, 0,048 mmol, 0,2 eq) em DMF (3 mL) foi adicionado Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol, 0,1 eq). A mistura foi agitada a 100°C por 16 h sob atmosfera de N₂. Após esfriar para rt, a mistura foi filtrada e o filtrado foi purificado através de HPLC de fase reversa (MeCN/H₂O-0,05% TFA) para fornecer 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1] octano-3-carboxilato de metila como um sólido amarelo (40 mg, rendimento: 37%). LCMS m/z 447,3 [M+H]⁺.

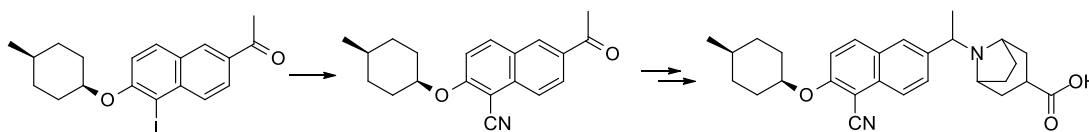
Etapa 4: ácido 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



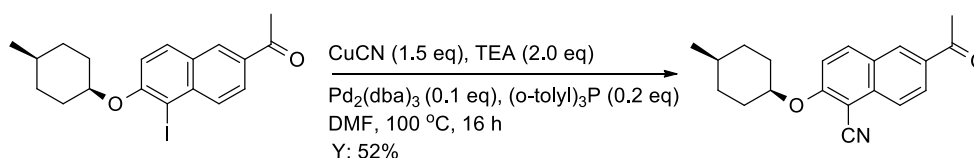
[001182] A uma solução de 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de

metila (40 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) em MeOH (3 mL) foram adicionados NaOH (7 mg, 0,18 mmol, 2,0 eq) e H₂O (0,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 1 h. Então a reação foi esfriada para rt e acidificada com HCl 1N para pH = 6. A mistura foi diretamente purificada através de HPLC de fase reversa (MeCN/H₂O-0,05% TFA) para fornecer ácido 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico como um sólido branco (17 mg, rendimento: 44%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,85-3,81 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 6H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 5H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS m/z 433,3 [M+H]⁺.

Exemplo 189: ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



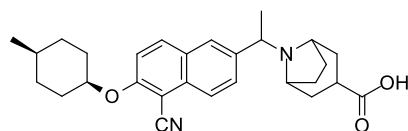
Etapa 1: 6-Acetil-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-1-naftonitrila



[001183] A uma mistura de 1-(5-iodo-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etanona (690 mg, 1,69 mmol, 1,0 eq), CuCN (226 mg, 2,54 mmol, 1,5 eq), TEA (342 mg, 3,38 mmol, 2,0 eq) e (o-tolil)₃P (103 mg, 0,34 mmol, 0,2 eq) em DMF (4 mL) foi adicionado Pd₂(dba)₃ (155 mg, 0,17 mmol, 0,1 eq). A mistura foi agitada a 100°C por 16 h sob atmosfera de N₂. Depois de esfriar para rt, a mistura foi diluída com EtOAc (30 mL) e lavada com H₂O (15 mLx3). A fase orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para fornecer 6-acetil-2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-1-naftonitrila como sólido amarelo

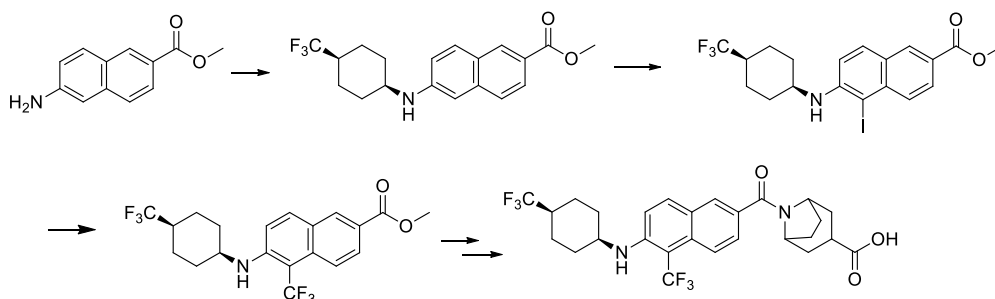
(270 mg, rendimento: 52%). LCMS m/z 308,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

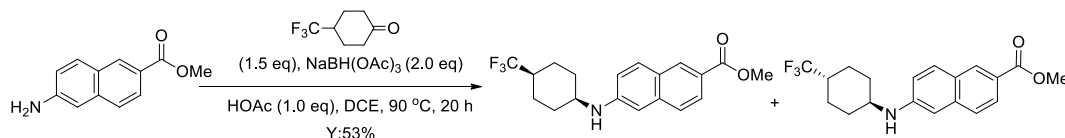


[001184] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 102. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 6H), 1,86-1,71 (m, 6H), 1,58-1,54 (m, 5H), 0,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS m/z 447,3 [M+H]⁺.

Exemplo 190: ácido 8-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



Etapa 1: 5-ciano-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoato de metila



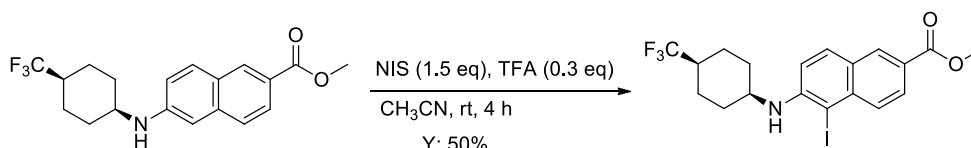
[001185] A uma solução de 6-amino-2-naftoato de metila (2,5 g, 12,4 mmol, 1,0 eq.), 4-(trifluormetil)ciclo-hexanona (3,1 g, 18,6 mmol, 1,5 eq) e HOAc (744 mg, 12,4 mmol, 1,0 eq) em DCE (50 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (5,2 g, 25,0 mmol, 2,0 eq.) em porções. A mistura foi agitada a 90°C por 20 h. Água (100 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com DCM (50 mLx3). A fase orgânica foi seca e concentrada. O resíduo

foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para fornecer 6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoato de metila (1,1 g, rendimento 26%) e 6-(((*trans*)-4-(trifluormetil)ciclo-hexil) amino)-2-naftoato de metila (1,2 g, rendimento 27%) como sólido amarelo.

[001186] Isômero *cis*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,04 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 2,35-2,05 (m, 3H), 1,83-1,65 (m, 6H). LCMS m/z 352,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001187] Isômero *trans*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,40 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 3H), 1,58-1,48 (m, 2H), 2,28-1,18 (m, 2H). LCMS m/z 352,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

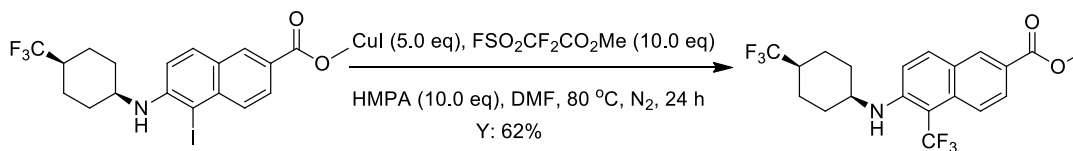
Etapas 2: 5-iodo-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoato de metila



[001188] Uma mistura de 6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoato de metila (1,0 g, 2,8 mmol, 1,0 eq), TFA (97 mg, 0,8 mmol, 0,3 eq), NIS (0,95 g, 4,2 mmol, 1,5 eq) em CH_3CN (20 mL) foi agitada em rt por 4 h. A mistura foi concentrada para fornecer um resíduo que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para fornecer 5-iodo-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoato de metila (679 mg, rendimento 50%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,13 (s amplo, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,89-1,82 (m,

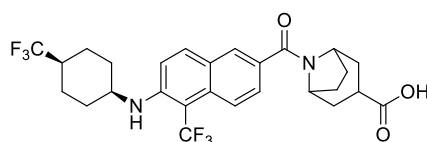
2H), 1,77-1,67 (m, 4H). LCMS m/z 478,0 [M+H]⁺.

Etapa 3: 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil) amino)-2-naftoato de metila



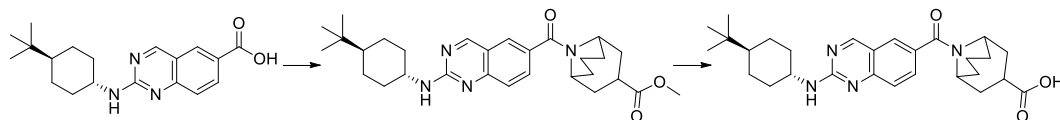
[001189] Uma mistura de 5-iodo-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoato de metila (679 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq), FSO₂CF₂CO₂Me (2,7 g, 14,0 mmol, 10,0 eq), CuI (1,3 g, 7,0 mmol, 5,0 eq) e HMPA (2,5 g, 14,0 mmol, 10,0 eq) em DMF (10 mL) foi agitada a 80°C por 24 h sob N₂. A mistura foi diluída com EtOAc (150 mL) e lavada com água (100 mLx2). A camada orgânica foi seca e concentrada para fornecer um resíduo que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para fornecer 5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoato de metila como um sólido amarelo (369 mg, rendimento 62%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,52 (s amplo, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 4H). LCMS m/z 420,1 [M+H]⁺

Etapa 4: ácido 8-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

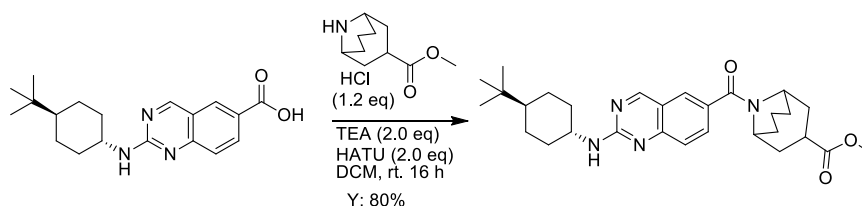


[001190] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 105. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 7,71 - 8,03 (m, 3H), 7,46 (dd, *J* = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 4,65 - 4,72 (m, 1H), 4,16 (s amplo, 1H), 3,95 (s amplo, 1H), 2,79 - 2,97 (m, 1H), 2,11 - 2,30 (m, 1H), 1,62 - 2,08 (m, 14H), 1,36 - 1,58 (m, 2H). LCMS m/z 543,2 [M+H]⁺.

Exemplo 191: ácido 9-(2-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

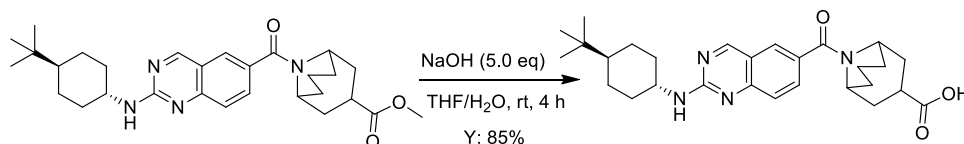


Etapa 1: 9-(2-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila



[001191] A uma mistura de ácido 2-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carboxílico (70 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq), HCl de 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (56 mg, 0,25 mmol, 1,2 eq) e HATU (162 mg, 0,42 mmol, 2,0 eq) em DCM (20 mL) foi adicionado TEA (43 mg, 0,42 mmol, 2,0 eq.). A reação foi agitada em rt por 16 h. A mistura foi lavada com H₂O (2x20 mL) e concentrada. O resíduo foi purificado através de TLC em sílica-gel para fornecer 9-(2-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (80 mg, rendimento 80%) como um sólido amarelo claro. LCMS *m/z* 493,3 [M+H]⁺.

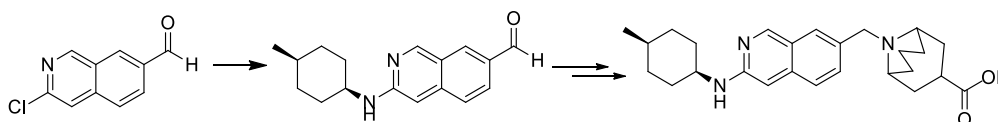
Etapa 2: ácido 9-(2-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



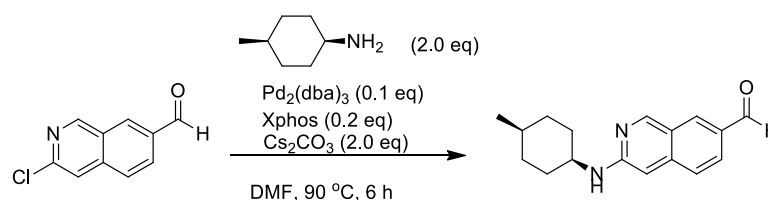
[001192] A uma solução de 9-(2-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (80 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq) em THF/H₂O (5 mL, 4:1) foi adicionado NaOH (33 mg, 0,81 mmol, 5,0 eq). A mistura foi agitada em rt por 4 h. THF foi removido e o resíduo foi acidificado para

pH = 6 com HCl 1N. A mistura foi diretamente purificada através de HPLC de fase reversa (MeCN/água = 5%~95%) para fornecer ácido 9-(2-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico como um sólido branco (65 mg, rendimento 85%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,12(s, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 2,15-1,88 (m, 10H), 1,77-1,60 (m, 5H), 1,42-1,10 (m, 4H), 0,92 (s, 9H); LCMS m/z 479,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 192: ácido 9-((3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



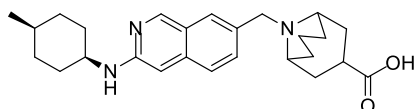
Etapa 1: 3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbaldeído



[001193] Uma mistura de 3-cloroquinolinaisoquinolina-7-carbaldeído (1,0 g, 5,23 mmol, 1,0 eq), *cis*-4-metilciclo-hexanamina (1,2 g, 10,46 mmol, 2,0 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (480 mg, 0,52 mmol, 0,1 eq), Xphos (430 mg, 1,04 mmol, 0,2 eq) e Cs_2CO_3 (3,4 g, 10,46 mmol, 2,0 eq) em DMF (10 mL) foi agitada a 90°C por 6 h sob atmosfera de N_2 . A mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com DCM (50 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mLx2), secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM/metanol = 20:1) para fornecer 3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbaldeído como um sólido amarelo (715 mg, rendimento: 51%). ESI-

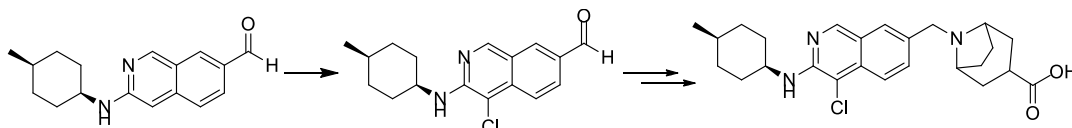
MS m/z 352,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: ácido 9-((3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

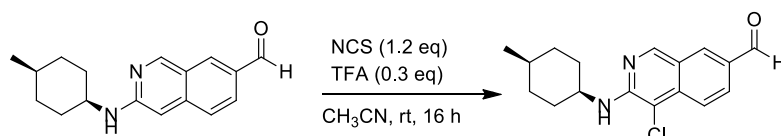


[001194] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,68-4,62 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 6H), 1,90-1,34 (m, 9H), 1,03-1,01 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 422,2.

Exemplo 193: ácido 8-((4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclo-hexil) amino) isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

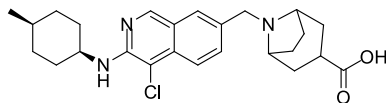


Etapa 1: 4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbaldeído



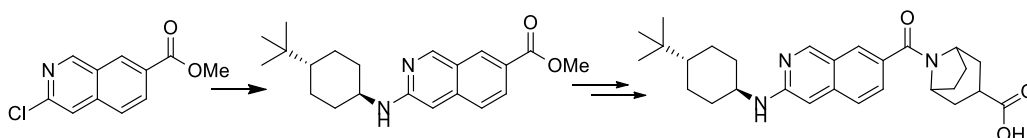
[001195] A uma mistura de 3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbaldeído (400 mg, 1,49 mmol, 1,0 eq) e NCS (238 mg, 1,79 mmol, 1,2 eq) em CH₃CN (10 mL) foi adicionado TFA (58 mg, 0,45 mmol, 0,3 eq). A mistura foi agitada em rt por 16 h e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para fornecer 4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbaldeído como um sólido amarelo (324 mg, rendimento 72%). ESI-MS (M+H)⁺: 303,3.

Etapa 2: ácido 8-((4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)isoquinolin-7-

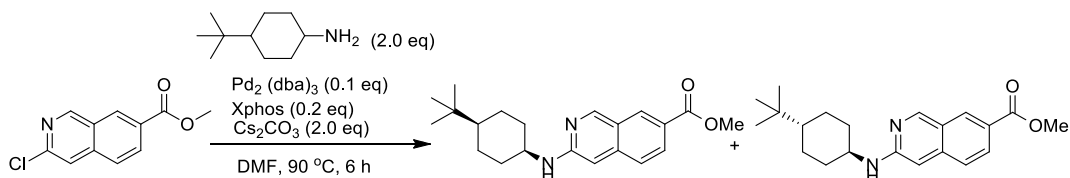
il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

[001196] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,91 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 6H), 1,87-1,66 (m, 7H), 1,40-1,32 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 442,2.

Exemplo 194: ácido 8-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclo-hexil) amino) quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

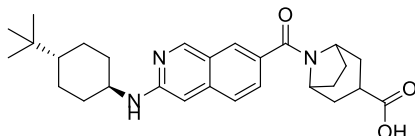


Etapa 1: 3-((trans-4-(terc-butil)ciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carboxilato de metila



[001197] A preparação do composto título foi a mesma que aquela do Exemplo 193; etapa 1: isômero trans foi obtido como um sólido amarelo (350 mg; rendimento: 35%), junto com isômero *cis* (300 mg, 33% de rendimento). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 341,2.

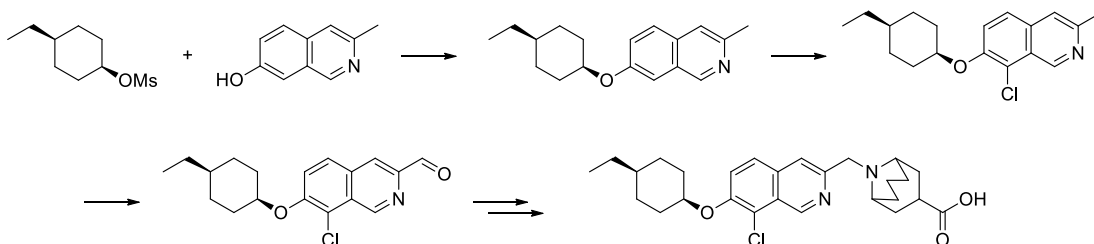
Etapa 2: ácido 8-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclo-hexil) amino) quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



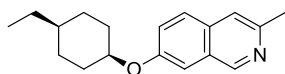
[001198] O composto título foi preparado de acordo com o método do

Exemplo 105. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,03 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,22-1,88 (m, 12H), 1,43-1,25 (m, 4H), 1,17-1,11 (m, 1H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 464,3.

Exemplo 195: ácido 9-((8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi) isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

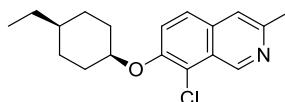


Etapa 1: 7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-3-metilisoquinolina



[001199] Uma mistura de 3-metilisoquinolin-7-ol (5,0 g, 31,4 mmol), metanossulfonato de (1*r*,4*r*)-4-etilciclo-hexila (7,1 g, 31,4 mmol) e Cs_2CO_3 (10,3 g, 31,4 mmol) em *t*-BuOH (200 mL) foi agitada a 90°C por 6 h. A reação foi então esfriada. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para fornecer o composto título como um sólido branco (5,7 g, rendimento: 40%). ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 270,2.

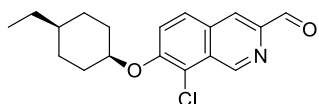
Etapa 2: 8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-3-metilisoquinolina



[001200] A uma solução de 7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-3-metilisoquinolina (800 mg, 2,97 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado NCS (475 mg, 3,57 mmol), seguido por TFA (101 mg, 0,89 mmol). A reação foi agitada em RT por 16 h. A mistura foi então diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (3x50 mL). As camadas

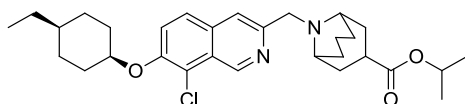
orgânicas combinadas foram secas e concentradas. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para fornecer o composto título como um sólido branco (800 mg, rendimento: 89%). ESI-MS (M+H)⁺: 304,1.

Etapla 3: 8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolinaisoquinolina-3-carbaldeído



[001201] Uma mistura de 8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-3-metilisoquinolina (800 mg, 2,64 mmol) e SeO₂ (586 mg, 5,28 mmol) em óxido de difenila (5 mL) foi agitada a 180°C por 6 h e esfriada. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 100%-95%) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (418 mg, rendimento: 50%). ESI-MS (M+H)⁺: 318,2.

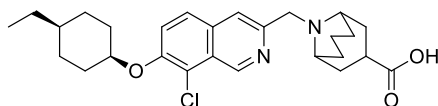
Etapla 4: 9-((8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropila



[001202] Uma mistura de 8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolinaisoquinolina-3-carbaldeído (100 mg, 0,315 mmol), cloridrato de 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (83 mg, 0,378 mmol) e isopropóxido de titânio(IV) (179 mg, 0,63 mmol) em THF foi agitada a 80°C por 2 h em um tubo vedado. A mistura foi esfriada para RT e NaBH(OAc)₃ (134 mg, 0,630 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a 80°C por 1 h. Água (30 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (2x30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2x60 mL), separada e então seca em Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para fornecer o

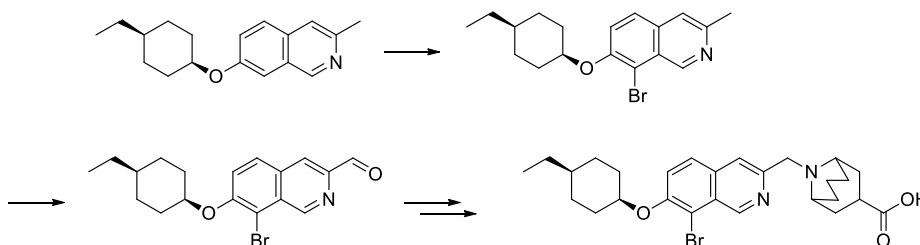
composto título como óleo incolor (93 mg; rendimento: 58%). ESI-MS (M+H)⁺: 513,3.

Etapa 5: ácido 9-((8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

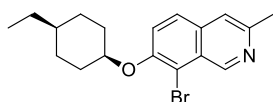


[001203] A uma solução de 9-((8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (100 mg, 0,195 mmol) em 10 mL de MeOH foi adicionada uma solução de NaOH (23 mg, 0,58 mmol) em H₂O (5 mL). A mistura de reação foi agitada a 65°C por 2 h. O solvente foi removido e água (10 mL) foi adicionada. A mistura foi acidificada para pH = 6 com HCl 1N. O sólido foi coletado através de filtração e purificado através de HPLC (MeCN/H₂O-0,05% TFA) para fornecer o composto título como um sólido branco (64 mg, rendimento: 70%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,62 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 4H), 2,19-2,04 (m, 5H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,81-1,49 (m, 7H), 1,38-1,33 (m, 3H), 0,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)⁺: 471,2.

Exemplo 196: ácido 9-((8-bromo-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



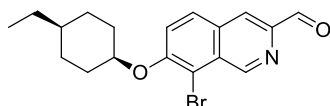
Etapa 1: 8-bromo-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-3-metilisoquinolina



[001204] Bromo (1,2 g, 7,44 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado a uma solução de 7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-3-metilisoquinolina (1,0 g, 3,72

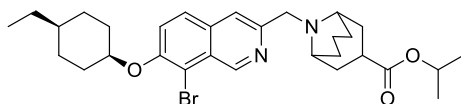
mmol) em AcOH (20 mL) em rt. A mistura foi agitada em RT por 3 h. Após a reação estar completa, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2x50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2x100 mL), NaHCO₃ aquoso (100 mL), seca em Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para fornecer o composto título como um sólido branco (1,1 g, rendimento: 85%). ESI-MS (M+H)⁺: 348,1.

Etapa 1: 8-bromo-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolina-3-carbaldeído



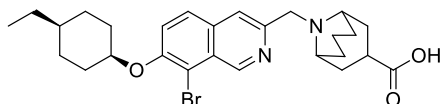
[001205] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 196 para fornecer um sólido amarelo (400 mg, rendimento: 67%). ESI-MS (M+H)⁺: 362,2.

Etapa 2: 9-((8-bromo-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropila



[001206] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 196 para fornecer um sólido amarelo (109 mg, rendimento: 60%). ESI-MS (M+H)⁺: 557,2.

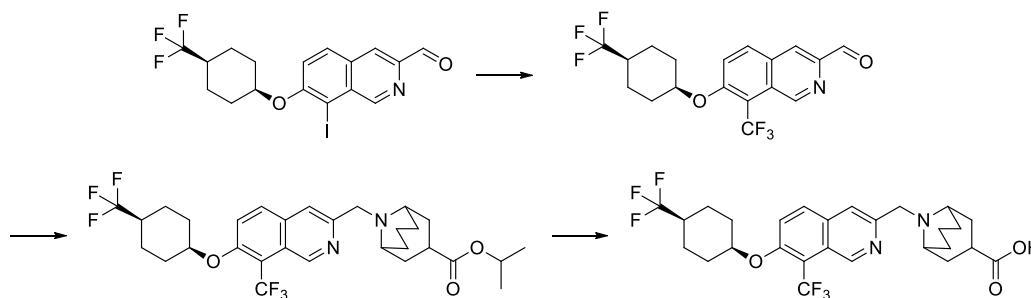
Etapa 3: ácido 9-((8-bromo-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



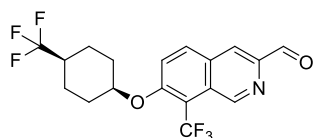
[001207] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 196 para fornecer um sólido amarelo (80 mg, rendimento: 70%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,50 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,65 (s, 2H),

3,50-3,48 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 4H), 2,06-1,93 (m, 5H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,71-1,43 (m, 7H), 1,26-1,18 (m, 3H), 0,84 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ESI-MS ($M+H$)⁺: 515,2.

Exemplo 197: ácido 9-((8-(trifluormetil)-7-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

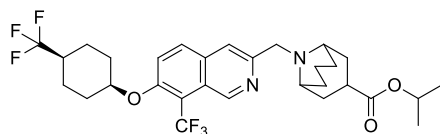


Etapa 1: 8-(trifluormetil)-7-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolainisoquinolina-3-carbaldeído



[001208] Uma mistura de 8-iodo-7-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolainisoquinolina-3-carbaldeído (500 mg, 1,11 mmol), HMPA (1,99 g, 11,13 mmol), CuI (527 mg, 2,27 mmol) e FSO₂CF₂CO₂CH₃ (2,11 g, 11,13 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada em um tubo vedado a 90°C por 16 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (130 mg, rendimento: 30%). ESI-MS ($M+H$)⁺: 392,1.

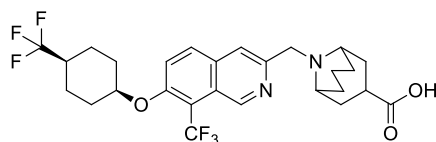
Etapa 2: 9-((8-(trifluormetil)-7-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropila



[001209] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 196 para fornecer o composto título como um sólido amarelo

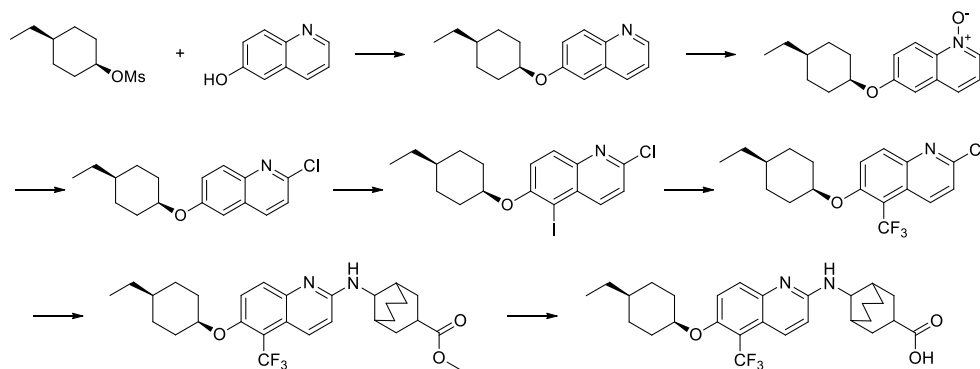
(80 mg, rendimento: 60%). ESI-MS (M+H)⁺: 587,3.

Etapa 3: ácido 9-((8-(trifluormetil)-7-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

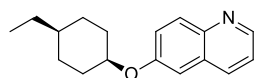


[001210] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 196 para fornecer o composto título como um sólido amarelo (58 mg, rendimento: 70%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,65 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,52-1,90 (m, 12H), 1,87-1,75 (m, 7H). ESI-MS (M+H)⁺: 545,1.

Exemplo 198: ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



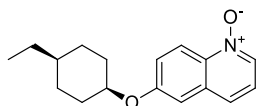
Etapa 1: 6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolina



[001211] A uma solução de quinolin-6-ol (9,5 g, 65,5 mmol) e metanossulfonato de *cis*-4-etilciclo-hexila (14,8 g, 72,0 mmol) em *t*-BuOH (150 mL) foi adicionado Cs₂CO₃ (21,3 g, 65,5 mmol). A mistura foi agitada a 90°C por 10 h. A mistura foi esfriada, diluída com água (200 mL) e extraída com EtOAc (300 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 15/1) para fornecer o composto título como um sólido

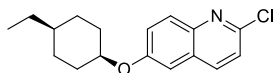
branco (12,0 g, rendimento: 72%). ESI-MS (M+H)⁺: 256,2.

Etapa 2: 1-óxido de 6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolina



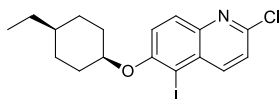
[001212] A uma solução de 6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolina (2,0 g, 7,84 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi adicionado em gotas *m*-CPBA (2,7 g, 15,68 mmol). A mistura foi agitada em RT por 16 h. Na₂SO₃ aquoso (50 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em RT por 30 min. A mistura foi separada e a aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água (100 mL), secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (DCM/metanol = 20/1) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (1,8 g; rendimento: 83%). ESI-MS (M+H)⁺: 272,1.

Etapa 3: 2-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolina



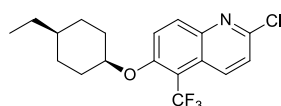
[001213] Uma mistura 1-óxido de 6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolina (9,0 g, 33 mmol) em POCl₃ (50 mL) foi aquecida a 100°C por 16 h e esfriada. A mistura foi cuidadosamente despejada em água gelada (200 mL). A aquosa foi neutralizada com NaOH e extraída com DCM (100 mLx3). Os orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 100:1) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (6,0 g; rendimento: 63%). ESI-MS (M+H)⁺: 290,1. Um isômero 4-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolina foi isolado (2,9 g, rendimento: 30%) como um sólido amarelo.

Etapa 4: 2-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-iodoquinolina



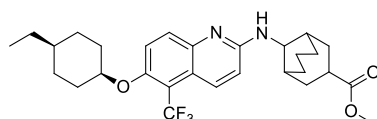
[001214] A uma solução de 2-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolina (100 mg, 0,35 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi adicionado NIS (93 mg, 0,42 mmol), seguido por TFA (8 mg, 0,07 mmol). A mistura foi agitada em RT por 16 h. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel (éter de petróleo/EtOAc = 10/1) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (130 mg, rendimento: 92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,07-2,06 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 6H), 1,36-1,28 (m, 3H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 416,1.

Etapa 5: 2-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolina



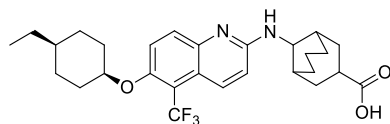
[001215] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 198 para fornecer o composto título como um sólido amarelo (70 mg, rendimento: 63%). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 358,1.

Etapa 6: 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila



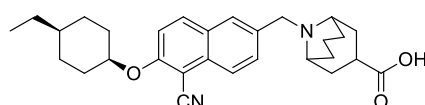
[001216] Uma mistura de 2-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolina (70 mg, 0,2 mmol), 9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (58 mg, 0,3 mmol), Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmol), S-phos (16 mg, 0,04 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,02 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada a 100°C por 16 h sob atmosfera de N_2 . Água (20 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (20 mLx3). A fase orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado através de HPLC de fase reversa (MeOH/ H_2O -0,05% TFA) para fornecer o composto título como um sólido amarelo (30 mg, rendimento 30%). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 519,2.

Etapa 7: ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



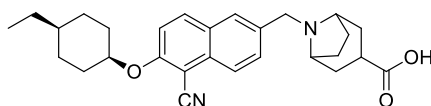
[001217] A uma solução de 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila (30 mg, 0,06 mmol) em MeOH (1 mL) foram adicionados NaOH (7 mg, 0,17 mmol) e H₂O (0,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 65°C por 16 h. Então a reação foi esfriada para RT, acidificada com HCl 1N para pH = 6. A mistura foi purificada diretamente através de HPLC de fase reversa (MeOH/H₂O) para fornecer o composto título como um sólido branco (15mg, rendimento: 52%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, uma mistura de isômeros *cis* e *trans*) δ: 8,05-8,02 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,21-4,17 (m, 0,5H), 3,70-3,69 (m, 0,5H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,29-1,91 (m, 6H), 1,78-1,19 (m, 17H), 0,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)⁺: 505,2.

Exemplo 199: ácido 9-((5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



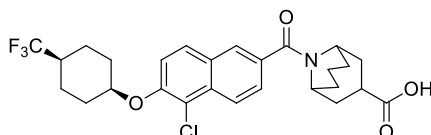
[001218] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 188. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 4H), 2,09-2,07 (m, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 9H), 1,37-1,30 (m, 3H), 0,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 461,2 [M+H]⁺.

Exemplo 200: ácido 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



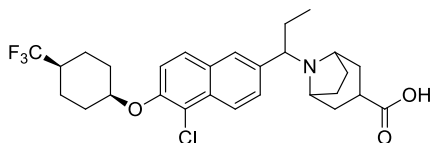
[001219] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 188. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,90-3,88 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 8H), 1,72-1,33 (m, 6H), 1,37-1,33 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS m/z 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 201: ácido 9-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



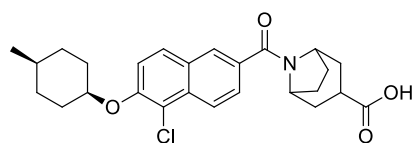
[001220] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 186. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,20-1,77 (m, 14H), 1,67-1,58 (m, 6H). LCMS m/z 524,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 202: ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



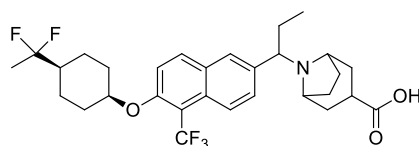
[001221] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 92. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,39-1,68 (m, 19H), 0,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 524,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 203: ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



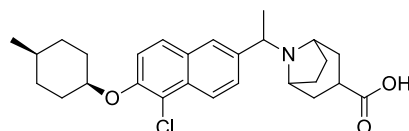
[001222] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 186. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,2$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,04-1,74 (m, 11H), 1,60-1,44 (m, 7H), 0,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LCMS m/z 456,1,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 204: ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001223] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 92. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,40-3,99 (m, 2H), 3,69-3,45 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,32-1,91 (m, 11H), 1,74-1,67 (m, 6H), 1,56 (t, $J = 18,8$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

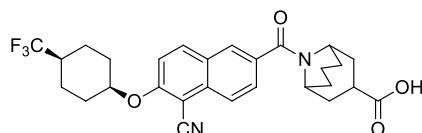
Exemplo 205: ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001224] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 93. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,27-1,79

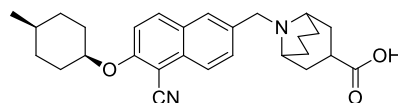
(m, 12H), 1,69-1,53 (m, 7H), 0,97 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H). LCMS m/z 456,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 206: ácido 9-(5-ciano-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



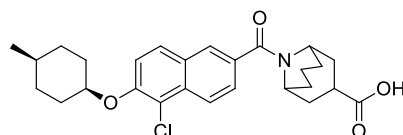
[001225] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 187. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 4H), 1,92-1,59 (m, 14H). LCMS m/z 515,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 207: ácido 9-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001226] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 188. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,21 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 4H), 2,14-2,04 (m, 5H), 1,84-1,71 (m, 5H), 1,59-1,56 (m, 5H), 0,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS m/z 447,2 $[M+H]^+$.

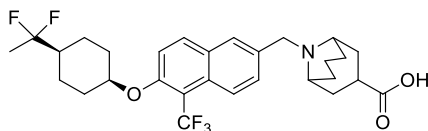
Exemplo 208: ácido 9-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001227] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 186. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,06-1,40 (m,

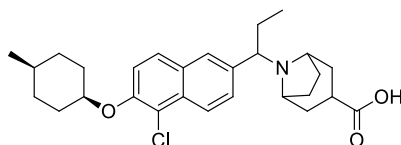
19H), 0,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LCMS m/z 470,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 209: ácido 9-((6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluor-metil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



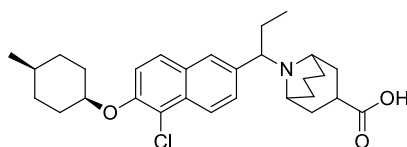
[001228] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,35-1,98 (m, 10H), 1,90-1,56 (m, 9H), 1,45 (t, $J = 18,8$ Hz, 3H); LCMS m/z 540,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 210: ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001229] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 92. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,2$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,44-1,81 (m, 11H), 1,70-1,54 (m, 7H), 0,99-0,96 (m, 3H), 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 470,2 $[M+H]^+$.

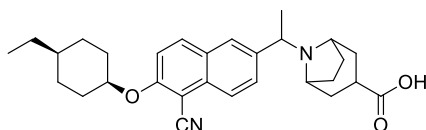
Exemplo 211: ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001230] O composto título foi preparado de acordo com o método do

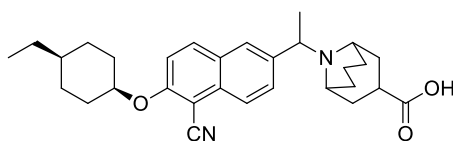
Exemplo 92. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,43-1,53 (m, 21H), 0,98 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 0,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 484,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 212: ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



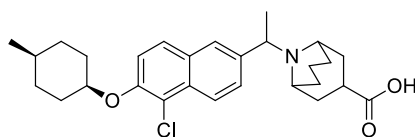
[001231] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 189. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,85 (dd, $J = 2,0$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,10-1,49 (m, 16H), 1,37-1,33 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS m/z 461,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 213: ácido 9-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



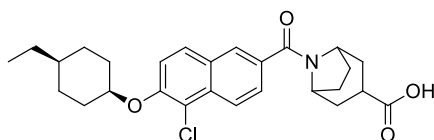
[001232] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 189. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,03-5,00 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,48-2,00 (m, 8H), 1,77-1,51 (m, 12H), 1,37-1,30 (m, 4H), 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS m/z 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 214: ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



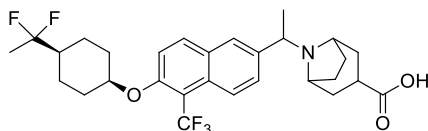
[001233] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 93. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,24-1,92 (m, 8H), 1,74-1,44 (m, 13H), 0,88 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H). LCMS m/z 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 215: ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



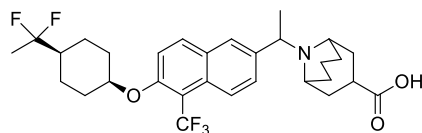
[001234] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 186. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,16-1,82 (m, 10H), 1,65-1,25 (m, 9H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 216: ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



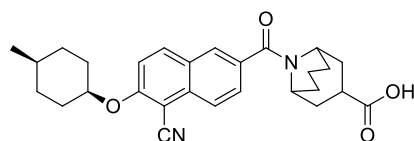
[001235] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 88. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,33 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,33-2,12 (m, 6H), 2,06-1,89 (m, 4H), 1,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,76-1,67 (m, 6H), 1,56 (t, $J = 19,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 540,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 217: ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



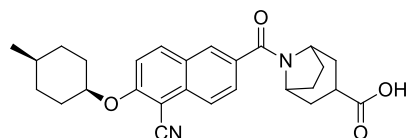
[001236] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 88. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,22-5,20 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,22-4,20 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,53-1,92 (m, 12H), 1,80-1,70 (m, 10H), 1,61 (t, $J = 18,8$ Hz, 3H). LCMS m/z 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 218: ácido 9-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001237] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 187. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,36 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,02-1,38 (m, 19H), 0,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS m/z 461,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 219: ácido 8-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

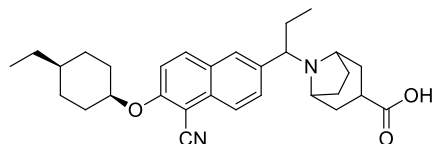


BIO-34182

[001238] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 187. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,77 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,03-5,02 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,12-1,71 (m, 12H), 1,60-1,55 (m, 5H), 0,99 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H).

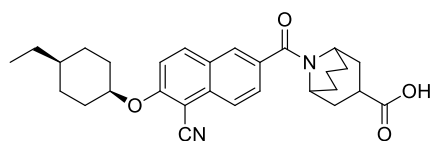
LCMS m/z 447,2 [M+H]⁺.

Exemplo 220: ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



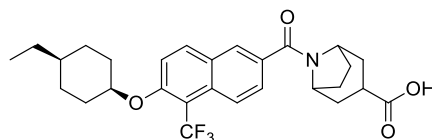
[001239] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 189. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 7H), 1,74-1,31 (m, 14H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS m/z 475,2 [M+H]⁺.

Exemplo 221: ácido 9-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001240] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 187. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 10H), 1,72-1,52 (m, 8H), 1,37-1,33 (m, 3H), 0,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS m/z 475,2 [M+H]⁺.

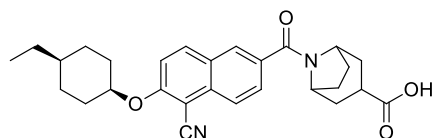
Exemplo 222: ácido 8-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001241] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 104. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,71-4,68 (m,

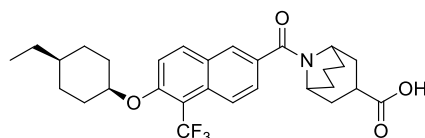
1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,85-2,67 (m, 1H), 1,97-1,51 (m, 14H), 1,33-1,23 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 504,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 223: ácido 8-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



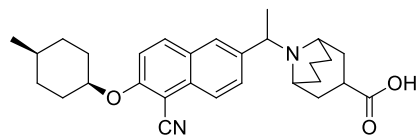
[001242] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 187. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,78 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,11-1,52 (m, 16H), 1,37-1,29 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 461,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 224: ácido 9-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001243] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 104. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 2,0$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,06-1,73 (m, 10H), 1,59-1,15 (m, 12H), 0,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 518,2 $[M+H]^+$.

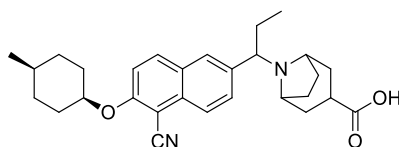
Exemplo 225: ácido 9-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001244] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 189. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,20 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H),

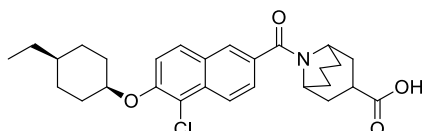
8,16 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,04-5,01 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,48-1,95 (m, 9H), 1,56-1,72 (m, 8H), 1,58-1,54 (m, 5H), 0,99 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H). LCMS m/z 461,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 226: ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



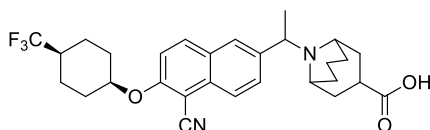
[001245] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 92. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,21 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,63-4,47 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,31-1,90 (m, 10H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 5H), 0,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 0,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS m/z 461,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 227: ácido 9-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



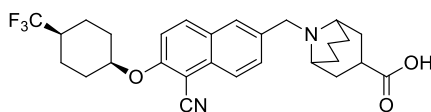
[001246] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 186. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,2$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,90-4,386 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 10H), 1,74-1,54 (m, 8H), 1,37-1,29 (m, 3H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS m/z 484,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 228: ácido 9-(1-(5-ciano-6-(((1s,4s)-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



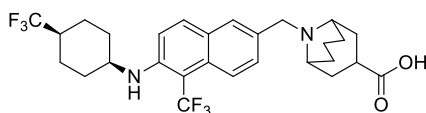
[001247] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 189. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,25-8,17 (m, 3H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,56-2,15 (m, 10H), 2,07-1,65 (m, 12H). LCMS m/z 515,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 229: ácido 9-((5-ciano-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



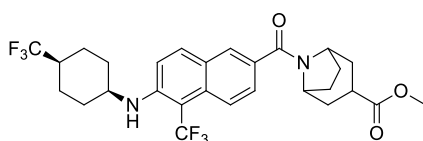
[001248] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 188. ^1H RMN (300 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 8,03 - 8,30 (m, 3H), 7,86 (dd, $J = 1,89, 8,69$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H), 5,08 (br. s, 1H), 4,67 - 4,78 (m, 2H), 3,65 (s amplo, 2H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 1,64 - 2,75 (m, 19H). LCMS m/z 501,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 230: ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001249] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 108. ^1H RMN (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 7,70 - 8,01 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 4,42 - 4,64 (m, 2H), 3,95 (br. s, 1H), 3,48 - 3,64 (m, 2H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 2,36 - 2,61 (m, 2H), 1,86 - 2,31 (m, 9H), 1,56 - 1,85 (m, 6H), 1,38 - 1,55 (m, 2H). LCMS m/z 543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 231: 8-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila

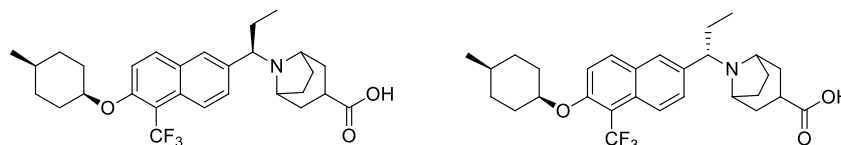


[001250] O composto título foi preparado de acordo com o método do

Exemplo 190. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,87 - 8,11 (m, 3H), 7,58 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,65 - 4,75 (m, 1H), 4,28 (s amplo, 1H), 4,07 (s amplo, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,94 - 3,12 (m, 1H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 1,73 - 2,20 (m, 14H), 1,49 - 1,71 (m, 2H). LCMS m/z 557,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 232: ácido 8-((r)-1-(6-((cis-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil) naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico
e

Exemplo 233: ácido 8-((s)-1-(6-((cis-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil) naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



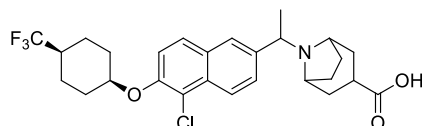
[001251] Ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (350 mg) foi posto sob a separação SFC que segue fornecendo 141 mg de pico-1 (pureza química >99%, ee>99%) e 141 mg de pico-2 (pureza química >99%, ee>99%). IC (2 x 15 cm); metanol 30% (NPA 0,1%)/ CO_2 , 100 bar; 70 mL/min, 220 nm; vol. inj: 0,5mL, 18mg/mL de metanol.

[001252] Pico-1 foi chamado Exemplo 233: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,32 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 3,01, 11,55 Hz, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 2,85 - 3,05 (m, 1H), 1,87 - 2,68 (m, 12H), 1,70 (t, J = 13,18 Hz, 2H), 1,33 - 1,58 (m, 5H), 0,96 (d, J = 5,52 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3H). LCMS m/z 504,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001253] Pico-2 foi chamado Exemplo 234: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,32 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 3,01, 11,55 Hz, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 2,85 - 3,05 (m, 1H), 1,87 - 2,68 (m, 12H), 1,70 (t, J =

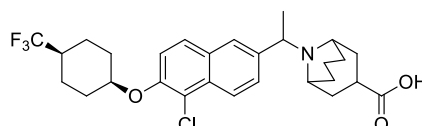
13,18 Hz, 2H), 1,33 - 1,58 (m, 5H), 0,96 (d, $J = 5,52$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H). LCMS m/z 504,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 234: ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



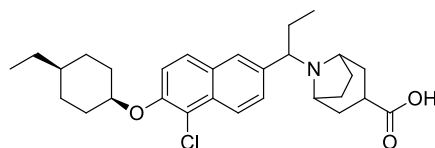
[001254] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 88. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,55 (s amplo, 1H), 4,40 (d, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 2,85 - 3,04 (m, 1H), 2,48 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 2,36 (m, 7H), 1,65 - 2,05 (m, 12H). LCMS m/z 510,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 235: ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001255] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 88. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 7,85 - 7,97 (m, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,02 - 5,29 (m, 1H), 4,94 (br. s, 1H), 4,09 - 4,31 (m, 1H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 3,03 - 3,20 (m, 1H), 1,57 - 2,65 (m, 22H). LCMS m/z 524,0 $[M+H]^+$.

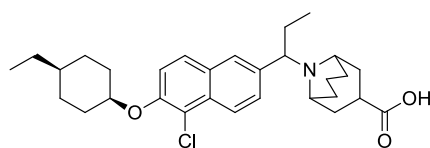
Exemplo 236: ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001256] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 92. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,35 (d, $J = 8,78$ Hz,

1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,38, 8,91$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,57 (d, $J = 6,53$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 3,26, 11,55$ Hz, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 1,85 - 2,66 (m, 12H), 1,43 - 1,78 (m, 6H), 1,13 - 1,40 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H). LCMS m/z 484,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 237: ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

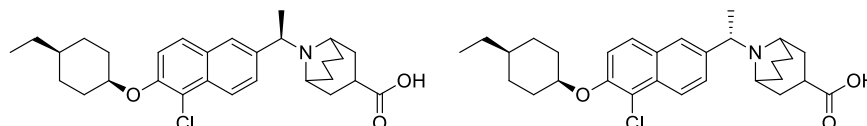


[001257] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 92. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,35 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 8,07 (s amplo, 1H), 7,84 - 7,95 (m, 1H), 7,74 (s amplo, 1H), 7,53 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,83- 4,93 (m, 1H), 4,70 -4,80 (m, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 3,01 - 3,18 (m, 1H), 1,80 - 2,64 (m, 13H), 1,41 - 1,79 (m, 7H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H), 0,75 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H). LCMS m/z 498,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 238: ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

e

Exemplo 239: ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001258] Ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (217 mg) foi posto sob a separação SFC que segue fornecendo 42 mg de pico-1 (pureza química > 99%, ee >99%) e 46 mg de pico-2 (pureza química >99%, ee>99%). Whelk-0-1 da Regis Technologies (3 x 25 cm); acetonitrila:metanol (3:1)

(1% isopropilamina)/CO₂, 100 bar; 80 mL/min, 220 nm; vol. inj: 0,5mL, 18mg/mL de metanol.

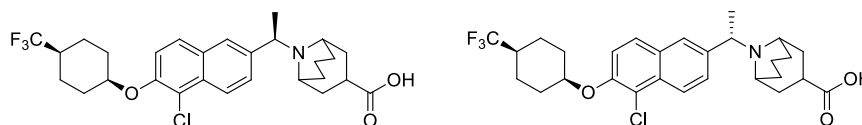
[001259] O Pico-1 foi chamado Exemplo 239: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,33 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,83 - 7,93 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 5,00 - 5,29 (m, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,11 - 4,28 (m, 1H), 3,28 - 3,42 (m, 1H), 3,07 - 3,20 (m, 1H), 1,40 - 2,65 (m, 21H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H). LCMS *m/z* 484,1 [M+H]⁺.

[001260] O Pico-2 foi chamado Exemplo 240: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,33 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,83 - 7,93 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 5,00 - 5,29 (m, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,11 - 4,28 (m, 1H), 3,28 - 3,42 (m, 1H), 3,07 - 3,20 (m, 1H), 1,40 - 2,65 (m, 21H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H). LCMS *m/z* 484,1 [M+H]⁺.

Exemplo 240: ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

e

Exemplo 241: ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



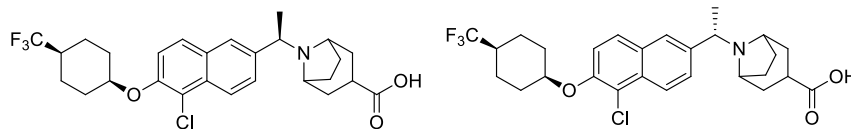
[001261] Ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (285 mg) foi posto sob a separação SFC que segue fornecendo 115 mg de pico-1 (pureza química > 99%, ee >99%) e 122 mg de pico-2 (pureza química >99%, ee>99%). Welk-0-1 da Regis Technologies (3 x 25 cm); isopropanol:metanol (1:1) (1% isopropilamina)/CO₂, 100 bar; 80 mL/min, 220 nm; vol. inj: 0,5mL, 18mg/mL de metanol:diclorometano (8:2).

[001262] O Pico-1 foi chamado Exemplo 241: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,34 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H),

7,85 - 7,97 (m, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,02 - 5,29 (m, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,09 - 4,31 (m, 1H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 3,03 - 3,20 (m, 1H), 1,57 - 2,65 (m, 22H). LCMS m/z 524,0 $[M+H]^+$
 [001263] O Pico-2 foi chamado Exemplo 242: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 7,85 - 7,97 (m, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,02 - 5,29 (m, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,09 - 4,31 (m, 1H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 3,03 - 3,20 (m, 1H), 1,57 - 2,65 (m, 22H). LCMS m/z 524,0 $[M+H]^+$
Exemplo 242: ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

e

Exemplo 243: ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



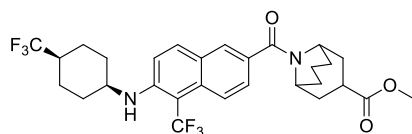
[001264] Ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (300 mg) foi posto sob a separação SFC que segue fornecendo 118 mg de pico-1 (pureza química > 99%, ee >99%) e 118 mg de pico-2 (pureza química >99%, ee>99%). IC (2,1 x 25 cm); metanol (isopropilamina 1%)/CO₂, 100 bar; 80 mL/min, 220 nm; vol. inj: 0,5 mL, 18 mg/mL de metanol.

[001265] O Pico-1 foi chamado Exemplo 243: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,55 (s amplo, 1H), 4,40 (d, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 2,85 - 3,04 (m, 1H), 2,48 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 2,36 (m, 7H), 1,65 - 2,05 (m, 12H) LCMS m/z 510,0 $[M+H]^+$.

[001266] O Pico-2 foi chamado Exemplo 244: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,04$

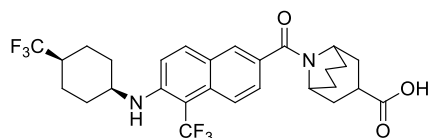
Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,55 (s amplo, 1H), 4,40 (d, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 2,85 - 3,04 (m, 1H), 2,48 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 2,36 (m, 7H), 1,65 - 2,05 (m, 12H) LCMS m/z 510,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 244: 9-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil) amino)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metila



[001267] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 190. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,88 - 8,04 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,76, 9,04$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,04 (br. s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,36 - 3,51 (m, 1H), 2,20 - 2,41 (m, 1H), 1,42 - 2,17 (m, 18H). LCMS m/z 571,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 245: ácido 9-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil) amino)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

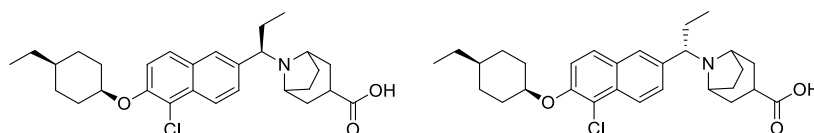


[001268] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 190. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,90 - 8,06 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,51, 9,04$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,04 (br. s, 2H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 2,22 - 2,45 (m, 1H), 1,45 - 2,17 (m, 18H). LCMS m/z 557,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 246: ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil) oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

e

Exemplo 247: ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil) oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001269] Ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (312 mg) foi posto sob a separação SFC que segue fornecendo 118 mg de pico-1 (pureza química > 99%, ee >99%) e 120 mg de pico-2 (pureza química >99%, ee>99%). IC (2,1 x 25 cm); metanol (DEA1%)/CO₂, 100 bar; 70 mL/min, 220 nm; vol. inj: 0,8 mL, 15,6 mg/mL de metanol.

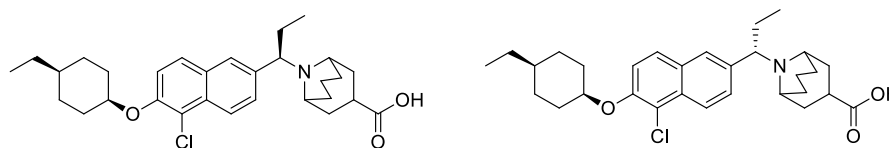
[001270] O Pico-1 foi chamado Exemplo 247: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,35 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,38, 8,91 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,53 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 1,85 - 2,66 (m, 12H), 1,43 - 1,78 (m, 6H), 1,13 - 1,40 (m, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H). LCMS *m/z* 484,1 [M+H]⁺.

[001271] O Pico-2 foi chamado Exemplo 248: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,35 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,38, 8,91 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,53 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 1,85 - 2,66 (m, 12H), 1,43 - 1,78 (m, 6H), 1,13 - 1,40 (m, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H). LCMS *m/z* 484,1 [M+H]⁺.

Exemplo 248: ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

e

Exemplo 249: ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001272] Ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (99 mg) foi posto sob a separação SFC que segue fornecendo 37 mg de pico-1 (pureza química

> 99%, ee >99%) e 39 mg de pico-2 (pureza química >99%, ee>98%). AS-H (2,1 x 25 cm); etanol 30% (DEA 1%)/CO₂, 100 bar; 70 mL/min, 220 nm; vol. inj: 0,5 mL, 9,9 mg/mL de metanol.

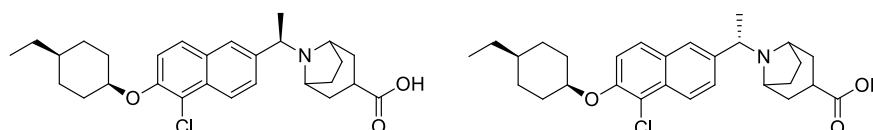
[001273] O Pico-1 foi chamado Exemplo 249: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,35 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 8,07 (s amplo, 1H), 7,84 - 7,95 (m, 1H), 7,74 (s amplo, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 4,83- 4,93 (m, 1H), 4,70 -4,80 (m, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 3,01 - 3,18 (m, 1H), 1,80 - 2,64 (m, 13H), 1,41 - 1,79 (m, 7H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H), 0,75 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H). LCMS *m/z* 498,1[M+H]⁺.

[001274] O Pico-2 foi chamado Exemplo 250: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,35 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 8,07 (s amplo, 1H), 7,84 - 7,95 (m, 1H), 7,74 (s amplo, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 4,83- 4,93 (m, 1H), 4,70 -4,80 (m, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 3,01 - 3,18 (m, 1H), 1,80 - 2,64 (m, 13H), 1,41 - 1,79 (m, 7H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H), 0,75 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H). LCMS *m/z* 498,1[M+H]⁺.

Exemplo 250: ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

e

Exemplo 251: ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

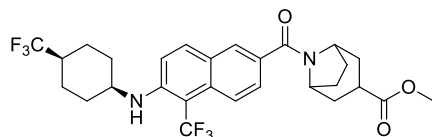


[001275] Ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (268 mg) foi posto sob a separação SFC que segue fornecendo 89 mg de pico-1 (pureza química > 99%, ee >99%) e 92 mg de pico-2 (pureza química >99%, ee>98%). AY-H (2 x 25 cm); isopropanol 25% (DEA 0,1%)/CO₂, 100 bar; 85 mL/min, 220 nm; vol. inj: 0,75 mL, 3 mg/mL de metanol.

[001276] O Pico-1 foi chamado Exemplo 251: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,33 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,51, 9,04$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,54 (d, $J = 6,27$ Hz, 1H), 4,40 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, $J = 5,93, 11,76$ Hz, 1H), 2,46 - 2,63 (m, 1H), 1,75 - 2,37 (m, 12H), 1,45 - 1,73 (m, 6H), 1,23 - 1,39 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H). LCMS m/z 470,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

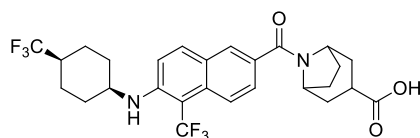
[001277] O Pico-2 foi chamado 252: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,33 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,51, 9,04$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,88 (s amplo, 1H), 4,54 (d, $J = 6,27$ Hz, 1H), 4,40 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, $J = 5,93, 11,76$ Hz, 1H), 2,46 - 2,63 (m, 1H), 1,75 - 2,37 (m, 12H), 1,45 - 1,73 (m, 6H), 1,23 - 1,39 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H). LCMS m/z 470,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 252: 8-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil) amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metila



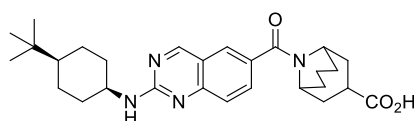
[001278] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 190. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,05 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,25$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 1,63, 8,66$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,81 (s amplo, 1H), 4,24 (s amplo, 1H), 3,99 (t, $J = 3,26$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,03 (tt, $J = 5,87, 11,70$ Hz, 1H), 2,21 - 2,38 (m, 1H), 1,59 - 2,16 (m, 16H). LCMS m/z 523,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 253: ácido 8-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil) amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



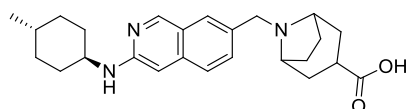
[001279] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 190. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,06 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 1,76, 8,78 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 4,81 (s amplo, 1H), 4,25 (s amplo, 1H), 4,00 (t, *J* = 3,26 Hz, 1H), 2,98 (tt, *J* = 5,99, 11,58 Hz, 1H), 2,22 - 2,43 (m, 1H), 1,54 - 2,18 (m, 16H). LCMS *m/z* 509,0 [M+H]⁺.

Exemplo 254: ácido 9-(2-((*cis*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



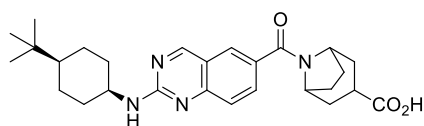
[001280] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 192. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,08 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,18-1,73 (m, 14H), 1,38-1,07 (m, 5H), 0,92 (s, 9H); LCMS *m/z* 479,3 [M+H]⁺.

Exemplo 255: ácido 8-((3-((*trans*-4-metilciclo-hexil)amino)isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



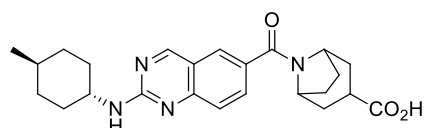
[001281] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 193. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,77 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,13-2,11 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 4H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,21-1,14 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 408,1.

Exemplo 256: ácido 8-(2-((*cis*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



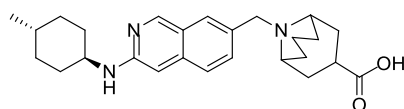
[001282] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 192. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 10H), 1,59-1,36 (m, 6H), 1,06-1,00 (m, 1H), 0,86 (s, 9H). LCMS m/z 465,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 257: ácido 8-(2-((*trans*-4-metilciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



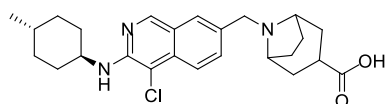
[001283] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 192. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,27 (s, 1H), 8,20 (s amplo, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 1,94-1,71 (m, 12H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,10-1,04 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS m/z 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 258: ácido 9-((3-((*trans*-4-metilciclo-hexil) amino)isoquinolin-7-il)methyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



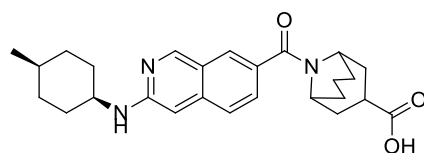
[001284] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 193. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,93 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,52-1,82 (m, 14H), 1,48-1,35 (m, 3H), 1,28-1,14 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 422,1.

Exemplo 259: ácido 8-((4-cloro-3-((*trans*-4-metilciclo-hexil) amino)isoquinolin-7-il)methyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



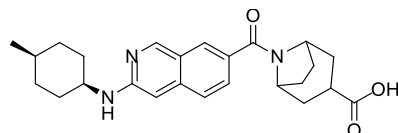
[001285] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 194. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,88 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,6$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,07-4,01 (m, 3H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 8H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 3H), 1,20-1,11 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 442,2.

Exemplo 260: ácido 9-(3-(((1s,4s)-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001286] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 195. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,08-1,74 (m, 10H), 1,68-1,61 (m, 4H), 1,56-1,53 (m, 3H), 1,34-1,25 (m, 2H), 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 436,2.

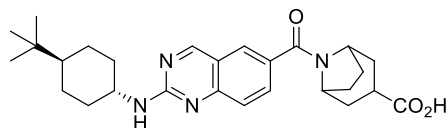
Exemplo 261: ácido 8-(3-((cis-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001287] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 195. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,88 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,11-1,85 (m, 10H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 3H), 1,42-1,34 (m,

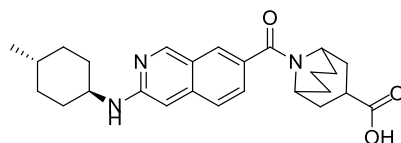
2H), 1,00 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); ESI-MS ($M+H$)⁺: 422,2.

Exemplo 262: ácido 8-(2-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



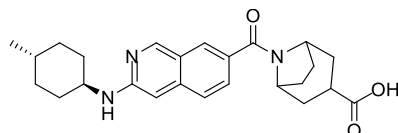
[001288] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 192. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,81-1,75 (m, 8H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,14-1,00 (m, 3H), 0,87 (s, 9H). LCMS m/z 465,3 [$M+H$]⁺.

Exemplo 263: ácido 9-(3-((*trans*-4-metilciclo-hexil) amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001289] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 195. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,2$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 5H), 2,04-1,91 (m, 5H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,21-1,11 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ESI-MS ($M+H$)⁺: 436,2.

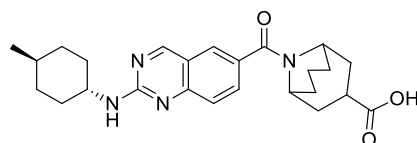
Exemplo 264: ácido 8-(3-((*trans*-4-metilciclo-hexil)amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001290] O composto título foi preparado de acordo com o método do

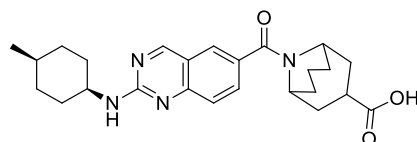
Exemplo 195. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,14-1,79 (m, 12H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 422,2.

Exemplo 265: ácido 9-(2-((*trans*-4-metilciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



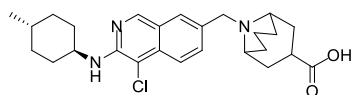
[001291] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 192. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,16 (s amplo, 1H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 1H), 1,99-1,61 (m, 14H), 1,36-1,29 (m, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 437,3.

Exemplo 266: ácido 9-(2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino) quinazolina-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001292] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 192. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,18 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 1,96-1,41 (m, 19H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS m/z 437,3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

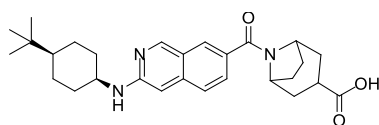
Exemplo 267: ácido 9-((4-cloro-3-((*trans*-4-metilciclo-hexil) amino) isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001293] O composto título foi preparado de acordo com o método do

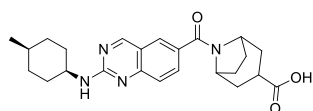
Exemplo 194. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,65-4,58 (m, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,24-1,68 (m, 12H), 1,41-1,25 (m, 3H), 1,18-1,05 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 456,2.

Exemplo 268: ácido 8-(3-((*cis*-4-(terc-butil)ciclo-hexil) amino)quinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



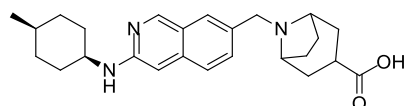
[001294] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 195. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,08 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,12-1,73 (m, 14H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 1H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 464,3.

Exemplo 269: ácido 8-(2-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)quinazolina-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001295] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 192. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,19 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,74-1,41 (m, 17H), 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS m/z 423,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

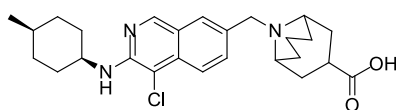
Exemplo 270: ácido 8-((3-((*cis*-4-metilciclo-hexil)amino)isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001296] O composto título foi preparado de acordo com o método do

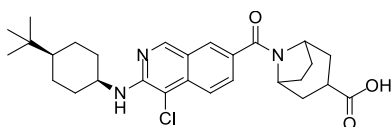
Exemplo 193. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,77 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,13-2,11 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 4H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,21-1,14 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 408,1.

Exemplo 271: ácido 9-((4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclo-hexil) amino) isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



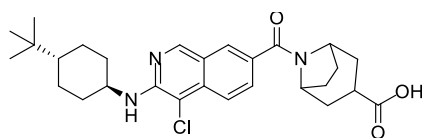
[001297] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 194. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,31-4,30 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,31-2,06 (m, 6H), 1,94-1,66 (m, 9H), 1,40-1,33 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 456,2.

Exemplo 272: ácido 8-(3-((*cis*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)-4-cloroquinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



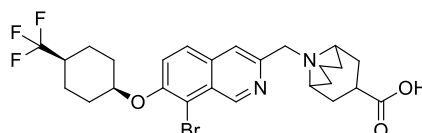
[001298] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 195. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,95 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,6$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,12-1,86 (m, 10H), 1,73-1,63 (m, 4H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 1H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 498,1.

Exemplo 273: ácido 8-(3-((*trans*-4-(*terc*-butil)ciclo-hexil)amino)-4-cloroquinolinaisoquinolina-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



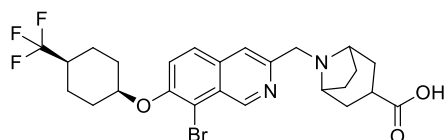
[001299] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 195. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,6$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,17-1,86 (m, 12H), 1,42-1,08 (m, 5H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 498,1.

Exemplo 274: ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



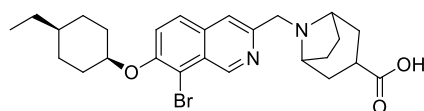
[001300] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 197. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,54 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,36-2,00 (m, 11H), 1,91-1,80 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 5H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 555,1.

Exemplo 275: ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



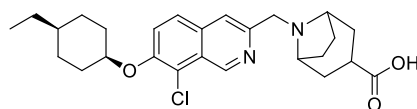
[001301] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 197. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,54 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 9H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 4H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 541,1.

Exemplo 276: ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



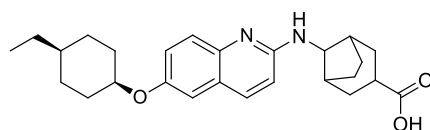
[001302] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 197. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,60 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,05-4,03 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,19-2,00 (m, 8H), 1,73-1,51 (m, 6H), 1,38-1,29 (m, 3H), 0,94 (t, J = 6,4 Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 501,2.

Exemplo 277: ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001303] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 196. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,54 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,71-1,52 (m, 6H), 1,39-1,32 (m, 3H), 0,94 (t, J = 6,4 Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 457,0.

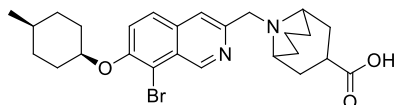
Exemplo 278: ácido 8-((6-((cis-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001304] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 199 para fornecer o composto título como um sólido branco (5 mg, rendimento: 33%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 6H), 1,57-1,47 (m, 6H), 1,37-1,19 (m, 7H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 423,3.

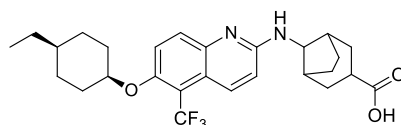
Exemplo 279: ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-metilciclo-hexil)oxi)

isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



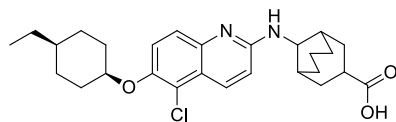
[001305] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 197. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,63 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 4H), 2,25-1,97 (m, 7H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 5H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 501,1.

Exemplo 280: ácido 8-((6-((cis-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



[001306] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 198 para fornecer o composto título como um sólido branco (10 mg, rendimento: 42%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , uma mistura de isômeros *cis* e *trans*) δ : 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 0,3H), 6,90 (d, J = 9,6 Hz, 0,7H), 4,78 (s, 1H), 4,30-4,27 (m, 0,3H), 3,92-3,89 (m, 0,7H), 2,64-2,45 (m, 1H), 2,36 (m, 1,4H), 2,25 (m, 0,6H), 2,06-1,85 (m, 7H), 1,67-1,30 (m, 12H), 0,93 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 491,3.

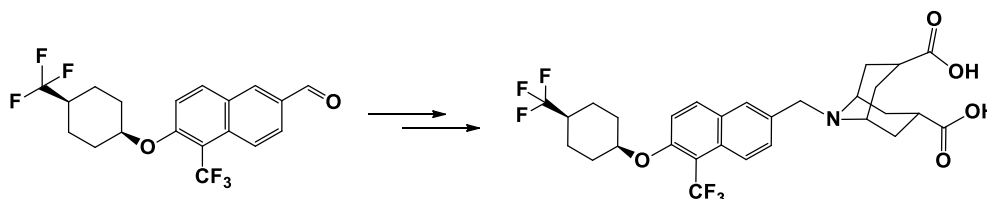
Exemplo 281: ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001307] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 199 e Exemplo 196 para fornecer o composto título como um sólido amarelo (15 mg, rendimento: 38%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , Uma mistura de isômeros *cis* e *trans*) δ : 8,08-8,04 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,92-6,82 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,16 (s,

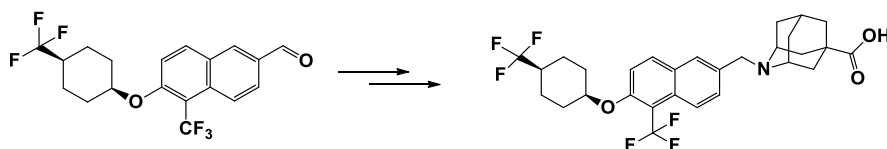
0,4H), 3,97 (s, 0,2H), 3,70 (s, 0,4H), 3,03-2,80 (m, 1H), 2,27-1,76 (m, 23H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ESI-MS ($M+H$)⁺: 471,3.

Exemplo 282: ácido (1R,3S,5S)-9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,7-dicarboxílico



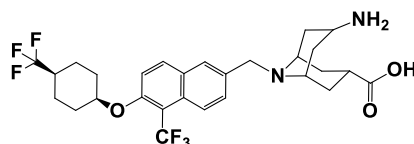
[001308] A uma mistura de 5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftaleno-2-carbaldeído (80 mg, 0,21 mmol, preparada de acordo com o método do Exemplo 84) e cloridrato de dietil éster do ácido 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3,7-dicarboxílico (94 mg, 0,31 mmol) em THF (2,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,043 mL, 0,31 mmol), sonificada por 5 min, seguido pela adição de ácido acético (0,02 mL, 0,31 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (87 mg, 0,41 mmol), a reação foi então aquecida em micro-ondas a 100°C por 10 min. LCMS mostrou formação de intermediário desejado (RT 1,64 min, MH^+ 644,0). A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A fase orgânica foi seca em $MgSO_4$ e concentrada. O produto bruto foi então dissolvido em THF (1,0 mL) e metanol (1,0 mL), tratado com NaOH aquoso 3N (1,0 mL) e a mistura foi então aquecida em micro-ondas a 100°C por 10 min. A mistura de reação foi então neutralizada com HCl 2N. A fase orgânica foi seca, concentrada. O produto bruto foi purificado através de HPLC para fornecer o composto título como um pó branco (75,6 mg; 62,8% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,29 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 8,08 - 8,22 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 1,88, 9,16$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,78 (s amplo, 2H), 3,38 (s amplo, 1H), 1,98 - 2,82 (m, 12H), 1,65 - 1,90 (m, 6H); ¹⁹F RMN (376 MHz, METANOL- d_4) δ ppm -77,06 (s amplo, 3 F, TFA) -75,57 (s amplo, 3 F) -53,67 (s, 3 F); ESI-MS ($M+H$)⁺: 588,0.

Exemplo 283: ácido 9-(1R,3S,5S,7S)-2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaadamantano-5-carboxílico



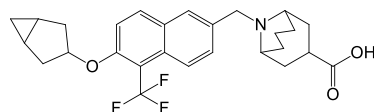
[001309] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,28 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 8,07 - 8,20 (m, 2H), 7,72 (dd, $J = 1,63, 9,16$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,72 (d, $J = 19,33$ Hz, 2H), 3,72 (d, $J = 6,02$ Hz, 2H), 2,52 - 2,77 (m, 2H), 1,97 - 2,41 (m, 11H), 1,64 - 1,96 (m, 7H); ESI-MS ($M+H$) $^+$: 556,0.

Exemplo 284: ácido 9-(1R,3R,5S)-7-amino-9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001310] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,28 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 8,08 - 8,20 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 1,76, 9,04$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,06 - 4,23 (m, 1H), 3,83 (s amplo, 2H), 3,10 (tt, $J = 6,21, 12,74$ Hz, 1H), 2,07 - 2,56 (m, 11H), 1,65 - 1,90 (m, 6H); ESI-MS ($M+H$) $^+$: 559,0.

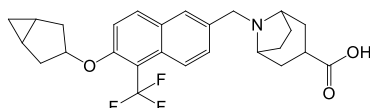
Exemplo 285: ácido 9-((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



[001311] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,25 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,06 - 8,18 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 9,29$ Hz,

1H), 4,59 - 4,83 (m, 3H), 3,65 (d, J = 13,30 Hz, 2H), 3,36 - 3,52 (m, 2H), 2,57 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 2,40 (dd, J = 7,03, 12,80 Hz, 2H), 1,82 - 2,35 (m, 9H), 1,36 - 1,49 (m, 2H), 0,42 - 0,55 (m, 1H), 0,18 (q, J = 4,18 Hz, 1H); ESI-MS (M+H)⁺: 474,0.

Exemplo 286: ácido 8-((6-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

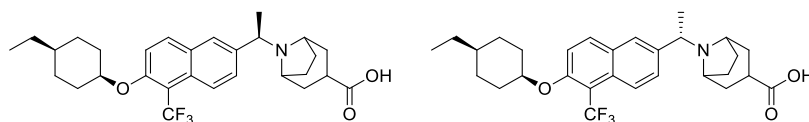


[001312] O composto título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 84. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,21 - 8,30 (m, 1H), 8,11 - 8,18 (m, 1H), 8,03 - 8,10 (m, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 1H), 4,69 - 4,83 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,02 (s amplo, 2H), 2,97 (tt, J = 6,12, 11,70 Hz, 1H), 2,33 - 2,62 (m, 4H), 1,90 - 2,27 (m, 9H), 1,36 - 1,51 (m, 1H), 0,44 - 0,54 (m, 1H), 0,18 (q, J = 4,02 Hz, 1H); ESI-MS (M+H)⁺: 460,0.

Exemplo 287: ácido 8-((R)-1-(5-(trifluormetil)-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

e

Exemplo 288: ácido 8-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

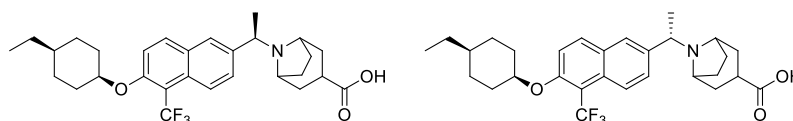


[001313] A separação quiral de ácido 8-{1-[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-propil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (preparado de acordo com o método do Exemplo 92) forneceu dois compostos título. O método quiral é como segue: Coluna: 2,1 x 25,0 cm ChiralPak IC da Chiral Technologies (West Chester, PA); cossolvente CO₂ (Solvente B): Acetonitrila:Metanol (3:1)

com isopropilamina 1%; Método Isocrático: Cossolvente 5-% a 80 mL/min; Pressão do Sistema: 100 bar; Temperatura da Coluna: 25°C; Diluente da Amostra: Metanol:Diclorometano (9:1). Dois isômeros foram obtidos após a separação quiral. Uma vez que a estereoquímica absoluta é desconhecida, PicoNo. 1 (HPLC quiral: RT 2,3 min; 100%ee foi aleatoriamente chamada isômero R); ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,53 - 4,67 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 3,01, 11,55 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 2,87 - 3,03 (m, 1H), 1,64 - 2,62 (m, 19H), 0,78 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H) $^+$: 558,1; PicoNo. 2 (HPLC quiral: RT 3,5 min.; 99,2%ee, foi aleatoriamente chamada isômero S); LCMS: RT 1,57 min.; MH $^+$ 558,0, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,58 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 2,89, 11,42 Hz, 1H), 3,40 (s amplo, 1H), 2,84 - 3,04 (m, 1H), 1,61 - 2,62 (m, 19H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3H); ESI-MS (M+H) $^+$: 558,0.

Exemplo 289: ácido 8-((R)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico
e

Exemplo 290: ácido 8-((S)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



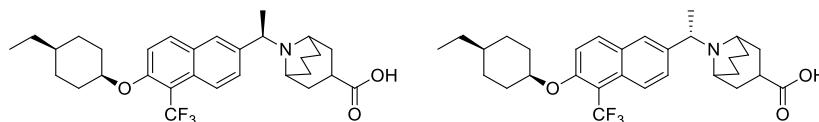
[001314] A separação quiral de ácido 8-{1-[6-(4-Etil-ciclo-hexiloxi)-5-trifluormetil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (preparado de acordo com o método do Exemplo 88) forneceu os dois compostos título. O método quiral é como segue: Coluna: 2,1 x 25,0 cm ChiralPak IC da Chiral Technologies (West Chester, PA); cossolvente CO₂ (Solvente B): Metanol com isopropilamina 1%; Método Isocrático:

Cossolvente 45-% a 80 mL/min; Pressão do Sistema: 100 bar; Temperatura da Coluna: 25°C; Diluente da Amostra: Metanol:Diclorometano (9:1). Dois isômeros foram obtidos após a separação quiral. Uma vez que a estereoquímica absoluta é desconhecida, PicoNo. 1 (HPLC quiral: RT 1,7 min.; 100%ee foi aleatoriamente chamado isômero R). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,30 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,38, 9,16$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,95 (s amplo, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 4,39 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 1H), 2,87 - 3,08 (m, 1H), 1,18 - 2,61 (m, 22H), 0,93 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 504,1; PicoNo. 2 (HPLC quiral: RT 3,0 min.; 99,3%ee, foi aleatoriamente chamado isômero S). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,30 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,25, 9,04$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 4,39 (q, $J = 6,53$ Hz, 1H), 3,39 - 3,52 (m, 1H), 2,87 - 3,10 (m, 1H), 2,46 - 2,63 (m, 1H), 1,88 - 2,43 (m, 9H), 1,83 (d, $J = 6,53$ Hz, 3H), 1,52 - 1,74 (m, 4H), 1,22 - 1,51 (m, 5H), 0,92 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 504,1

Exemplo 291: ácido 9-((R)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

e

Exemplo 292: ácido 9-((S)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



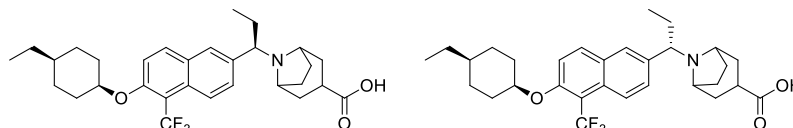
[001315] A separação quiral de ácido 9-{1-[6-(4-Etil-ciclo-hexiloxi)-5-trifluormetil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (preparado de acordo com o método do Exemplo 88) forneceu dois compostos título. O método quiral é como segue. Coluna: 3,0 x 25,0 cm (S,S) Whelk0-1 da Regis Technologies (Morton Grove, IL) cossolvente

CO₂ (Solvente B): Acetonitrila:Metanol (3:1) com isopropilamina 1%; Método Isocrático: Cossolvente 35% a 80 mL/min; Pressão do Sistema: 100 bar; Temperatura da Coluna: 25°C; Diluente da Amostra: Metanol:Diclorometano (9:1). Dois isômeros foram obtidos após a separação quiral. Uma vez que a estereoquímica absoluta é desconhecida, PicoNo. 1 (chiral HPLC: RT 1,4 min.; 99,7%ee foi aleatoriamente chamada isômero R). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,29 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,05 - 8,18 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,27 (m, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,18 (s amplo, 1H), 3,38 (td, J = 6,18, 12,49 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 2,30 - 2,63 (m, 3H), 1,52 - 2,28 (m, 16H), 1,21 - 1,51 (m, 5H), 0,92 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 518,1; Para PicoNo. 2 (HPLC quiral: RT 2,0 min.; 99,3%ee, foi aleatoriamente chamada isômero S). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,29 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,27 (m, 1H), 4,94 (s amplo, 1H), 4,18 (s amplo, 1H), 3,38 (td, J = 6,15, 12,30 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 12,80 Hz, 1H), 2,30 - 2,63 (m, 3H), 1,52 - 2,29 (m, 16H), 1,21 - 1,50 (m, 5H), 0,92 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 518,1.

Exemplo 293: ácido 8-((R)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

e

Exemplo 294: ácido 8-((S)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



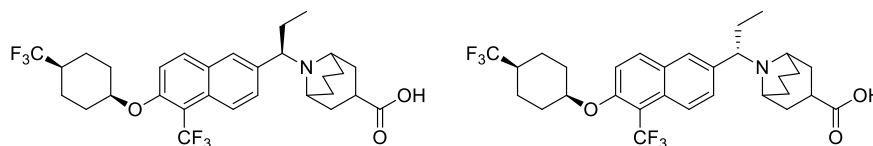
[001316] A separação quiral de ácido 8-{1-[6-(4-etil-ciclo-hexiloxi)-5-trifluormetil-naftalen-2-il]-propil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (preparado de acordo com o método do Exemplo 92). Dois isômeros foram obtidos após a separação quiral. Uma vez que a estereoquímica

absoluta é desconhecida, PicoNo. 1 (HPLC quiral: RT 2,7 min.; 100%ee foi aleatoriamente chamada o isômero R); ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,32 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s amplo, 1H), 4,39 - 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 3,01, 11,55 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 2,86 - 3,04 (m, 1H), 1,86 - 2,62 (m, 12H), 1,53 - 1,81 (m, 4H), 1,24 - 1,51 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3H); ESI-MS ($M+H$) $^+$: 518,1; PicoNo. 2 (HPLC quiral: RT 3,9 min.; 99,6%ee, foi aleatoriamente chamada o isômero S, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,32 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,07 - 8,17 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s amplo, 1H), 4,36 - 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 2,86 - 3,03 (m, 1H), 2,48 - 2,62 (m, 1H), 1,86 - 2,48 (m, 11H), 1,53 - 1,75 (m, 4H), 1,22 - 1,52 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3H); ESI-MS ($M+H$) $^+$: 518,1.

Exemplo 295: ácido 9-((R)-1-(5-(trifluormetil)-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

e

Exemplo 296: ácido 9-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((cis-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



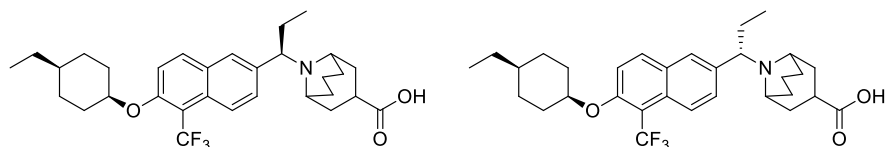
[001317] A separação quiral de ácido 9-{1-[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-propil}-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (preparado de acordo com o método do Exemplo 92). Dois isômeros foram obtidos após a separação quiral. Uma vez que a estereoquímica absoluta é desconhecida, PicoNo. 1 (HPLC quiral: RT 1,2 min.; 99,9%ee, foi aleatoriamente chamada o

isômero R). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,04 - 8,21 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,93 (dd, J = 3,51, 11,55 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 3,21 (m, 1H), 1,52 - 2,60 (m, 21H), 0,75 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS ($M+H$) $^+$: 572,1; PicoNo. 2 (HPLC quiral: RT 1,8 min.; 98,6%ee, foi aleatoriamente chamada o isômero S. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,05 - 8,21 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,04 (s amplo, 1H), 4,93 (dd, J = 3,76, 11,80 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 12,30 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 5,65, 12,17 Hz, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 1,54 - 2,60 (m, 21H), 0,75 (t, J = 7,15 Hz, 3H);); ESI-MS ($M+H$) $^+$: 572,1.

Exemplo 297: ácido 9-((R)-1-(6-(((1S,4S)-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

e

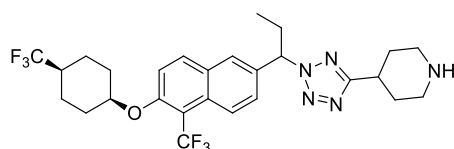
Exemplo 298: ácido 9-((S)-1-(6-(((1S,4R)-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



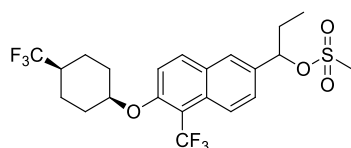
[001318] A separação quiral de ácido 9-{1-[6-(4-etil-ciclo-hexiloxi)-5-trifluormetil-naftalen-2-il]-propil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (preparado de acordo com o método do Exemplo 92). Dois isômeros foram obtidos após a separação quiral. Uma vez que estereoquímica é desconhecida, PicoNo. 1 (HPLC quiral: RT 1,7 min.; 100%ee) foi aleatoriamente chamada isômero R; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,23 - 8,39 (m, 1H), 8,11 (s amplo, 2H), 7,67 - 7,82 (m, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s amplo, 2H), 4,17 - 4,33 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,05 - 3,23 (m, 1H), 2,06 (d, J = 11,29 Hz, 13H), 1,19 - 1,78 (m, 10H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 7,15 Hz, 3H);

ESI-MS (M+H)⁺: 532,1; PicoNo. 2 (HPLC quiral: RT 2,8 min.; 99,4%ee), foi aleatoriamente chamada isômero S; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,01 - 8,18 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,90 - 5,00 (m, 2H), 4,26 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,14 (d, J = 14,56 Hz, 1H), 1,79 - 2,61 (m, 13H), 1,53 - 1,79 (m, 5H), 1,23 - 1,51 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 7,28 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 532,1.

Exemplo 299: 4-(2-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-2H-tetrazol-5-il)piperidina

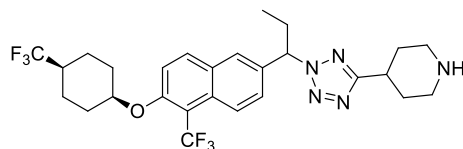


Etapa 1: metanossulfonato de 1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil) oxi)naftalen-2-il)propila



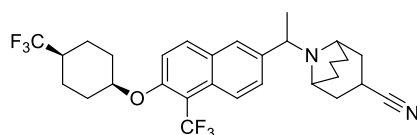
[001319] A uma solução de 1-[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol (220 mg, 0,52 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,27 mL, 1,57 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (0,081 mL, 1,05 mmol) em gotas. Um precipitado branco se formou. A solução foi agitada em rt por 5 h. LCMS não mostrou nenhum material restante, e conversão completa para RT 2,36 min. A mistura foi diluída com DCM e lavada com solução de bicarbonato de sódio e água, seca em MgSO₄, filtrada, concentrada. O resíduo foi usado como na etapa seguinte.

Etapa 2: 4-(2-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-2H-tetrazol-5-il)piperidina

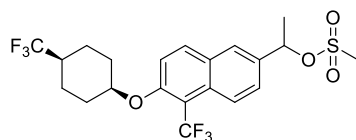


[001320] A uma solução de 1-[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-propil éster do ácido metanossulfônico (0,26 g, 0,52 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL), 4-(1H-Tetrazol-5-il)-piperidina (0,15980 g, 1,0432 mmol) foi adicionada, seguido por Carbonato de Césio (0,51 g, 1,56 mmol). A reação foi então aquecida a 60°C por 2 h e 80°C de um dia para o outro. Esfriada, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água (x3). A fase orgânica foi então separada, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de coluna de sílica-gel com heptano/acetato de etila para fornecer uma geleia (39 mg, 13% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,17 (d, J = 7,40 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 7,84 - 8,01 (m, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 1H), 6,08 (dd, J = 6,84, 8,72 Hz, 0,75H), 5,80 (t, J = 7,65 Hz, 0,12H), 5,00 (s amplo, 1H), 3,36 - 3,54 (m, 2H), 3,09 - 3,28 (m, 2H), 1,66 - 2,77 (m, 14H), 0,95 (t, J = 7,31 Hz, 3H). LCMS m/z 556,0 [M+H]⁺.

Exemplo 300: 9-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonitrila



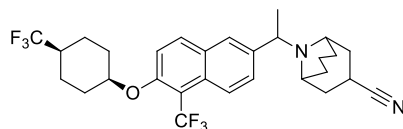
Etapa 1: metanossulfonato de 1-(5-(trifluormetil)-6-(*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etila



[001321] A uma solução de 1-[5]-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-etanol (1,03 g, 2,53 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (1,32 mL, 7,60 mmol) em cloreto de metileno (9,75 mL) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (0,39 mL, 5,07 mmol) em gotas. Um precipitado branco se formou. A solução foi agitada em rt por 5 h. LCMS não mostrou nenhum material de partida restante e

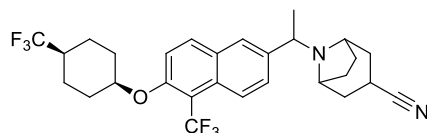
conversão completa para RT 2,36 min. A mistura foi diluída com DCM e lavada com solução de bicarbonato de sódio e água, seca em MgSO_4 , filtrada, concentrada. O resíduo foi usado como na etapa seguinte.

Etapa 2: 9-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonitrila



[001322] A uma solução de 1-[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-etil éster do ácido metanossulfônico (0,62 g, 1,3 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL), 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carbonitrila (0,478 g, 2,56 mmol) foi adicionada, seguido por Carbonato de Césio (1,25 g, 3,84 mmol). A reação foi então aquecida a 60°C por 2 h e 80°C de um dia para o outro. Esfriada, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água (x3). A fase orgânica foi então separada, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de coluna de sílica-gel com HE/AE para fornecer uma geleia (0,26 g, 37% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,35 (d, $J = 9,10$ Hz, 1H), 8,18 (s amplo, 2H), 7,80 (d, $J = 11,80$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,24 (s amplo, 1H), 5,05 (s amplo, 1H), 4,24 (s amplo, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,19 (s amplo, 1H), 1,52 - 2,88 (m, 23H). LCMS m/z 539,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 301: 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonitrila



[001323] A uma solução de 1-[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-il]-etil éster do ácido metanossulfônico (0,62 g, 1,3 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL), 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonitrila (0,442 g, 2,56 mmol) foi adicionada, seguido por Carbonato de Césio (1,25 g, 3,84 mmol). A reação foi então aquecida a 60°C por 2

h e 80°C de um dia para o outro. Esfriada, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água (x3). A fase orgânica foi então separada, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado através de coluna de sílica-gel com HE/EA para fornecer uma geleia (0,414 g, 62% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s amplo, 1H), 7,74 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s amplo, 1H), 4,57 (s amplo, 1H), 4,39 (s amplo, 1H), 3,48 (s amplo, 1H), 1,89 - 2,70 (m, 11H), 1,60 - 1,88 (m, 10H). LCMS m/z 526,0 [M+H]⁺.

Exemplo 302: Ensaios de Atividade de Receptor de S1P

[001324] Os compostos que não são específicos para um receptor de S1P particular podem causar efeitos colaterais indesejáveis. Desta maneira, os compostos são testados para identificar aqueles que são específicos. Desta maneira, os compostos de teste são testados em um ensaio de mobilização de cálcio/ensaio de receptor de S1P. O procedimento é essencialmente conforme descrito em Davis e outros (2005) *Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, pp. 9833-9841, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade com as modificações que seguem. Ensaios de mobilização de cálcio são realizados em células CHEM recombinantes expressando S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ ou S1P₅ humana comprada da Millipore (Billerica, MA). Para detectar cálcio intracelular livre, células S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ ou S1P₅ são carregadas com corante FLIPR Calcium 4 da Molecular Devices (Sunnyvale, CA). As células têm imagem feita para mobilização de cálcio usando um FLIPR^{TETRA} equipado com um cabeçote de aplicação de 96 cavidades.

[001325] Determinações de ativação de porcentagem de agonista foram obtidas ensaiando compostos de amostra e fazendo referência ao controle E_{max} para cada receptor com perfil traçado. Determinações de inibição de porcentagem de agonista foram obtidas ensaiando

compostos de amostra e fazendo referência a cavidades EC₈₀ controle para cada receptor com perfil traçado.

Ensaio de Fluxo de Cálcio: Formato de Ensaio de Agonista

[001326] Compostos de amostra foram plaqueados em uma série de diluição de quatro vezes, oito pontos, em duplicata com uma concentração superior de 10 µM. As concentrações descritas aqui refletem a concentração final dos compostos durante o ensaio de antagonista. Durante o ensaio de agonista as concentrações de composto foram 1,25 vez maior para permitir que a concentração final desejada fosse atingida com diluição adicional por EC₈₀ ou agonistas de referência durante o ensaio de antagonista.

[001327] Os agonistas de referência foram manuseados conforme acima mencionado servindo como um controle de ensaio. Os agonistas de referência foram manuseados conforme descrito acima para E_{max}.

[001328] O ensaio foi lido por 180 segundos usando o FLIPR^{TETRA} (Este ensaio leva compostos de amostra adicionados e agonista de referência para as respectivas cavidades). No término da primeira rodada de ensaio "Adição Única", a placa de ensaio foi removida do FLIPR^{TETRA} e posta a 25°C por sete (7) minutos.

Ensaio de Fluxo de Cálcio: Formato de Ensaio de Antagonista

[001329] Usando os valores EC₈₀ determinados durante o ensaio de agonista, estimuladas todas as cavidades de composto de amostra e antagonista de referência (se aplicável) pré-incubadas com EC₈₀ de agonista de referência. Ler por 180 segundos usando o FLIPR^{TETRA} (Este ensaio adicionou agonista de referência às respectivas cavidades - então medições de fluorescência foram coletadas para calcular valores de inibição de porcentagem).

[001330] Com relação à atividade antagonista de S1P4, os compostos dos Exemplos 58 e 74 tinham valores IC₅₀ de não mais do que 100 nM. Os compostos dos exemplos 4, 11 e 80 tinham valores de IC₅₀ de não

mais do que 250 nM. Os compostos dos exemplos 44, 46 e 67 tinham valores de IC₅₀ de não mais do que 500 nM.

[001331] Com relação à atividade de agonista de S1P4, o composto do exemplo 62 tinha um valor de IC₅₀ de não mais do que 500 nM.

Exemplo 30: Medições de Atividade de ATX

[001332] ATX (Autotaxina) é uma glicoproteína de 125 kDa com atividade de lisofosfolipase D (LPLD) que gera o lipídeo bioativo ácido lisofosfatídico (LPA) a partir de lisofosfatidilcolina (LPC). O ensaio bioquímico de ATX utiliza uma plataforma de tecnologia FRET (transferência de energia de ressonância por fluorescência). O sinal de fluorescência de substrato de FRET FS-3 é extinto devido a FRET intramolecular de um fluoróforo para um extintor de não fluorescência (Ferguson, C.G., e outros, *Org Lett.* 22 de maio de 2006; 8(10): 2023-2026, o qual é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade). ATX catalisa a hidrólise do substrato que separa o extintor dabsyl do repórter da fluoresceína, que se torna fluorescente. A reação é monitorada por um SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) com um comprimento de onda de excitação de 485 nm e comprimento de onda de emissão de 535 nm.

Reagentes

[001333] BSA livre de ácido graxo (Sigma A8806): 10 mg/mL em H₂O, armazenado a 4°C.

[001334] Tampão de ensaio de ATX 2X: Tris 100 mM, NaCl 280 mM, KCl 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, pH 7,4.

[001335] Proteína ATX humana: expressa e purificada na casa. Armazenada a -80°C.

[001336] Substrato FS-3 (Echelon, L-2000): 100 µg em 77,74 µL H₂O (estoque 1 mM), armazenado a -20°C.

[001337] Placas de fundo plano de 384 cavidades - Corning No. 3575.

Ensaio

[001338] Diluição do composto - Todos os compostos foram providos a 10 mM em DMSO 100%. Na primeira cavidade, 2 µL de composto 10 mM foram adicionados a 78 µL de DMSO (diluição 1:40). Nas cavidades subsequentes diluições de 3 vezes (total de 10 diluições) foram realizadas.

[001339] O tampão de ensaio de ATX 1X foi feito com uma concentração final de 1 mg/mL de BSA livre de ácido graxo usando tampão de ensaio de ATX 2X, 10 mg/ml de BSA livre de ácido graxo e ddH₂O.

[001340] Proteína ATX foi diluída com tampão de ensaio de ATX 1x para uma concentração de 1,32 µg/mL (1,32L). 38 µL foram adicionados por cavidade à placa de ensaio. A concentração final de ATX na reação como 1,0 µg/mL.

[001341] 2 µL por cavidade de compostos foram transferidos para prover a concentração desejada. A placa foi centrifugada, então incubada em temperatura ambiente por 30 minutos no agitador.

[001342] FS-3 foi diluído com tampão de ensaio de ATX 1x para uma concentração de FS-3 de 10 µM (5X). Então, 10 µL foram adicionados por cavidade à placa de ensaio. A concentração final de FS-3 na reação foi 2 µM. A placa foi centrifugada. A placa foi mantida agitando em temperatura ambiente por 2 horas. Devido ao fato do substrato FS-3 se sensível à luz, as placas foram mantidas cobertas e protegidas da luz.

[001343] A fluorescência foi medida usando SpectraMax M5 (excitação a 485 nm/emissão a 538 nm, leitura superior).

[001344] Os compostos dos exemplos 84, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 97, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 110, 115, 118, 122, 124, 127, 128, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 187, 190, 191, 194, 198, 199, 202, 204, 206, 207, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 235,

236, 238, 239, 240, 241, 242, 244, 245, 246, 249, 250, 251, 253, 262, 280, 281, 282, 283, 287, 289, 290, 291, 292, 294, 296 e 298 tinham um IC₅₀ de não mais do que 100 nM.

[001345] Os compostos dos exemplos 109, 111, 125, 126, 130, 146, 149, 150, 154, 162, 165, 167, 172, 183, 186, 189, 201, 203, 205, 208, 231, 237, 252, 272, 274, 284, 288, 295 e 297 tinham um IC₅₀ de não mais do que 250 nM.

[001346] Os compostos dos exemplos 83, 85, 96, 106, 117, 123, 129, 144, 159, 169, 170, 188, 197, 200, 215, 232, 244, 247, 248, 263, 264, 271, 279 e 293 tinham um IC₅₀ de não mais do que 500 nM.

Ensaio de Diferenciação de OPC

[001347] Populações enriquecidas de oligodendrócitos foram cultivadas de ratos Sprague Dawley fêmeas 2 dias pós-natal (P2). O cérebro anterior foi dissecado e posto em solução salina tamponada de Hank (HBSS; Grand Island, NY). O tecido foi cortado em fragmentos de 1 mm e incubados a 37°C por 15 minutos em tripsina 0,01% e 10 µg/mL de DNase. As células dissociadas foram plaqueadas em frascos de cultura de tecido T75 revestidos com poli-L-lisina e cultivadas a 37°C por 10 dias em meio da Eagle modificado com da Dulbecco (DMEM) com soro bovino fetal 20% (Invitrogen). OPCs A2B5⁺ foram coletadas agitando o frasco de um dia para o outro a 200 rpm e 37°C, resultando em uma população 95% pura.

[001348] Para o ensaio de diferenciação, 2 µM e 20 µM de antagonista ou as mesmas concentrações de veículo (DMSO) foram aplicados a OPCs cultivadas em meio contendo CNTF/T3. Após uma incubação de 3 dias, as células foram lisadas em 80 µL de tampão de lise (HEPES 50 mM ácido [4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanossulfônico], pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, ácido tetraacético de etileno glicol [EGTA] 1 mM, Triton X-100 1% e glicerol 10%) por 30 minutos a 4°C. Após centrifugação a 14.000 g por 15 minutos, os sobrenadantes foram

fervidos em tampão de amostra Laemmli, submetidos a SDS-PAGE 4-20% e analisados através de *Western blotting* com anti-MBP, glicoproteína anti-mielina-associada (MAG) ou anticorpos anti-beta actina. Os anticorpos secundários usados foram IgG-HRP anti-camundongo (peroxidase de rábano silvestre) e IgG-HRP anti-coelho, respectivamente.

Ensaio de Mielinação de DRG-OPC

[001349] Neurônios neocorticais embriônicos são dissecados de ratos Sprague Dawley dia 18 embriônico (E18) e então plaqueados em lamínulas revestidas com poli-D-lisina (100 µg/mL) e cultivados em meio neurobasal suplementado com B27 (Invitrogen) por uma semana. OPCs A2B5⁺ são preparadas conforme descrito acima e então adicionadas aos neurônios neocorticais cultivados. Um dia depois, concentrações diferentes de um antagonista de receptor de S1P4 ou inibidor de ATX e reagentes controle são aplicadas às co-culturas. Meios frescos contendo as concentrações diferentes de um antagonista de receptor de S1P4 ou inibidor de ATX ou compostos controle são fornecidos a cada três dias. Depois de dez dias, as co-culturas são submetidas e análises de eletroforese em gel de dodecil sulfato de sódio poliacrilamida (SDS/PAGE)/*Western blot* para quantificar MAG, MBP e MOG.

Ensaio de Remielinação em Cultura de Fatia de Cérebro

[001350] Aproximadamente três a quatro fatias de 300 µm consecutivas são pegadas da junção do corpo caloso com o hipocampo em ratos Sprague-Dawley dia 17 pós-natal (Charles River, Wilmington, MA). As fatias são cultivadas em DMEM basal suplementado com soro de cavalo 25% por três dias, antes de serem tratadas com 6 mg/mL de LPC (Sigma L-4129) por mais três dias. O meio é então mudado e as fatias incubadas com meio contendo um antagonista de receptor de S1P4 ou inibidor de ATX ou controle de veículo por um período final de

três dias, após o que mielinização é visualizada por tingimento preto dourado (Millipore, Bedford, MA) seguindo o protocolo do fabricante. As imagens são adquiridas usando um microscópio Leica M420 (Bannockburn, IL) e a intensidade de tingimento de corpos calosos é analisada usando software Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Três ou quatro fatias de cérebro são usadas para cada grupo de tratamento.

Modelo de Desmielinização de Lisolectina

[001351] Ratos Sprague Dawley adultos (220-260 g) são anestesiados através de injeção intraperitoneal de um coquetel, consistindo em Cetamina (35 mg/kg), Xilazina (6 mg/kg) e Acepromazina (1 mg/kg). As costas do animal são depiladas da região torácica inferior até a lombar, subsequentemente sanitizada com isopropanol 70%, solução de limpeza de Betadina e isopropanol 70% novamente. O animal é então posto em estrutura estereotáxica.

[001352] Após assegurar um nível anestésico adequado, a pele é sofre incisão ao longo da linha média na região torácica. A fáscia dorsal sofre incisão e os músculos paraespinais separados dos processos espinhosos das vertebrae torácicas T-9 a T-11. A vertebra T-10 é demolida, e a lâmina removida com *micro-rongeurs*. Uma vez a região do cordão espinhal dorsal sendo exposta, uma agulha de vidro microcapilar é inserida na coluna dorsal para uma profundidade de 0,6 mm. O reagente de desmielinização, 1,5 µL de Lisolectina 1% (LPC, Sigma No. L1381) em solução salina, é injetado com a taxa de infusão de 2 nL/seg controlada por uma microbomba (World Precision Instrument No. micro4). Uma vez completa da injeção, a agulha é posta por mais 1 minutos antes da remoção. Os músculos paraespinhais e a fáscia lombar são fechados com sutura (No. 5, seda). A incisão na pele é fechada com grampos para ferida. Os animais são deixados se recuperar da anestesia e são observados na incubadora umidificada.

[001353] Buprenorfina (0,05 mg/kg) é administrada subcutaneamente (s.c.) duas vezes por dia por mais dois dias seguindo a operação.

[001354] Três dias seguindo a cirurgia primária, tratamentos com um antagonista de receptor de S1P4 ou inibidor de ATX (30 pmol), LPA (30 pmol) ou controle (DMSO 0,1% em solução salina) são injetados na região de injeção primária em um volume de 1,5 µL com a mesma velocidade de infusão conforme acima indicado. Nove dias seguindo a cirurgia primária, os animais são anestesiados e perfundidos transcardialmente com heparina (10 iu/mL) em solução salina seguido por PFA 4% em PBS. Os cordões espinais são removidos e pós-fixados em PFA de um dia para o outro. Então os cordões são cortados em espessuras de 100 µm longitudinalmente e então *loxuol fast blue* 1% é tingido e avaliação histológica para remielinação e reparo é avaliada sob microscópio.

[001355] Para tratamento sistêmico, os animais são administrados uma vez por dia intraperitonealmente ou com um antagonista de receptor de S1P4 ou inibidor de ATX (10 mg/kg) ou controle (HPCD 15% (hidroxipropil-β-ciclodextrina)) 2 dias seguindo a cirurgia primária. Nove dias após a cirurgia primária, os animais são sacrificados e os cordões espinais foram processados conforme indicado acima.

Ensaio de Avaliação *In vivo*

[001356] Medição de linfócitos em circulação: os compostos são dissolvidos em HPCD 30%. Camundongos (machos C57bl/6, 6-10 semanas de vida) que são administrados com 0,5 e 5 mg/kg de um composto através de gavagem oral com HPCD 30% são incluídos como um controle negativo.

[001357] Sangue é coletado do seio retro-orbital 5 e 24 horas após administração do fármaco sob anestesia com isoflurano curta. Amostras de sangue integral são submetidas à análise de hematologia. Contagens de linfócito periférico são determinadas usando um

analisador automático (HEMAVET® 3700). Subpopulações de linfócitos de sangue periférico são tingidas por anticorpos específicos conjugados a fluorocromo e analisadas usando um classificador de célula de ativação fluorescente (FACSCALIBUR®). Três camundongos são usados para avaliar a atividade de depleção de linfócito de cada composto avaliado. [001358] Os compostos da invenção podem induzir linfopenia integral em tempos tão curtos quanto 4 horas ou menos a tão longos quanto 48 horas ou mais; por exemplo, 4 a 36 horas ou 5 a 24 horas. Em alguns casos, um composto da fórmula pode induzir linfopenia integral em 5 horas e linfopenia parcial em 24 horas. A dosagem requerida para induzir linfopenia pode estar na faixa de, por exemplo, 0,01 mg/kg a 100 mg/kg; ou 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. A dosagem pode ser 10 mg/kg ou menos, tal como 5 mg/kg ou menos, 1 mg/kg ou menos ou 0,1 mg/kg ou menos.

Modelo de Dor Inflamatória CFA

[001359] No modelo CFA (adjuvante de Freund completo), ratos SD machos adultos (250-300 g) são anestesiados com inalação de isoflurano (indução 4,5%/manutenção 2,0%). RA H37 *M. tuberculosis* morto por calor (não viável) suspenso em uma concentração de 1,0 mg/ml em adjuvante de Freund incompleto é usado (Chondrex Inc., No. catálogo 7008). No dia 0, injeção intradermal (i.d.) de 100 µl de CFA (óleo/solução salina 1:1) é lentamente perfundida na almofada da pata direita dos ratos. No dia 1, testes de alodinia tátil de linha de base são conduzidos: os ratos que tinham desenvolvido resposta de dor sensível não são inscritos no estudo. No dia 2, os ratos são oralmente dosados uma vez ou com veículo ou com inibidor de ATX, então em 2 h, 4 h, 6 h e 24 h após dosagem, todos os ratos são testados quanto à resposta de alodinia mecânica.

[001360] Alodinia tátil é testada como segue. Um rato é posto em uma câmara de observação Plexiglas elevada (aproximadamente

10x15,24x25,4 cm (4"x6"x10")) tendo um piso de malha de tela de arame (espaçamento de 1 cm²) sob gaiolas de polycarbonato. O rato é deixado aclimatar às condições experimentais por 20 minutos antes do teste começar. Após o rato estar calmo, alodinia tátil é avaliada usando uma série de filamentos von Frey variando de 2,04-28,84 g (Stoelting, Wood Dale, IL). A pressão graduada é apresentada a uma área localizada na superfície plantar da pata através do uso de filamentos Von Frey (monofilamentos que são calibrados para dobrar em uma pressão conhecida). A resposta ao filamento Von Frey é registrada na retirada do rato da pata testada e é geralmente seguida por levantamento e lambida. Uma série de filamentos é usada para determinar a resposta limiar usando o método "Up-Down" estabelecido. Cada pata é testada 4-6 vezes repetidamente com 1-2 segundos (modificado de Seltzer e outros, 1991) entre cada sonda para avaliar com precisão o comportamento. Um levantamento rápido da pata é classificado como uma resposta positiva.

Modelo de Rato de Dor Neuropática

[001361] Cirurgia de Lesão de Constrição Crônica (CCI) (*Chronic Constriction Injury*): No modelo CCI (Bennett e Xie, Pain, 1989, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade), ratos SD machos adultos (250-275 g) são anestesiados com inalação de isoflurano (indução 4,5%/manutenção 2,0%). A cirurgia é realizada sob condições assépticas e envolve exposição do nervo ciático no nível do meio da coxa. Lubrificante ocular é usado conforme necessário para prevenir secagem da córnea. Após depilação e desinfecção da pele (betadina seguido por etanol 70%), uma incisão pequena é feita logo no caudal para o bíceps femoral. É tomado cuidado para não mexer no nervo ciático. O nevo é ligeiramente levantado, e 4 ligaduras frouxas de sutura de gut crômica 4-0 são inseridas sob o nervo, e então são presas frouxamente em torno dele. As suturas comprimem o nervo, mas não o

estrangulam. Antes da inserção da gut crômica, ele é enxaguado duas vezes em solução salina estéril. A incisão é fechada com grampos para ferida, e os ratos são deixados se recuperar da anestesia em uma almofada de aquecimento com água circulando antes de serem retornados para suas gaiolas de moradia. Nos controles simulados, a pele é aberta e o nervo ciático é identificado e elevado, mas quaisquer suturas são presas ao redor do nervo. Todos os ratos são avaliados quanto à resposta de dor mais ou menos no dia 7 pós-cirurgia e apenas ratos com resposta de dor sensível são inscritos no estudo.

[001362] Os animais são dosados oralmente duas vezes por dia por 3 vezes por semana ou com veículo ou inibidor de ATX pós-cirurgia nos dias 10, 12, 14, 17, 19 e 21 e os animais são também testados no mesmo programa para três tipos de dor neuropatia: hiperalgesia térmica, alodinia tátil e incapacitação.

[001363] (1) Hiperalgesia térmica plantar: os ratos são testados quanto à hiperalgesia usando um dispositivo plantar (Ugo Basile Inc., No. Cat. 37370). Após aclimação à sala de teste, os ratos são postos em um piso de vidro elevado por baixo de gaiolas plásticas transparentes invertidas e uma fonte de calor radiante debaixo do vidro é apontada na superfície médio-plantar da pata traseira após eles terem cessado todo o comportamento exploratório. O início da luz ativa um temporizador, que é terminado por uma resposta de retirada de pata. Um tempo de corte de 30 segundos é usado para evitar dano a tecido na ausência de uma resposta. O valor de latência de retirada médio de três testes da pata traseira ipsilateral é medido com pelo menos 5-10 minutos entre cada teste para evitar qualquer dano a tecido.

[001364] (2) Alodinia tátil é testada conforme acima descrito.

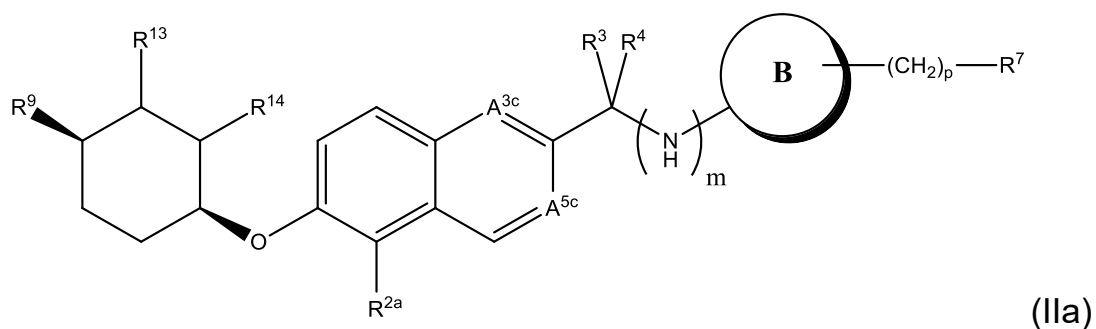
[001365] (3) Incapacitação: o teste de incapacitação mede o peso que o rato põe em cada uma de suas patas traseiras. O rato é posto em uma caixa Plexiglas transparente, pequena, (15,24cm (6") de comprimento x

7,62 cm (3") de largura x 10,16 cm (4") de altura). A caixa é inclinada para cima e abre na frente. O rato é posto na caixa de maneira que suas patas traseiras são a porção traseira (inferior) da caixa e as patas frontais são a parte frontal (levantadas) da caixa. A cabeça do rato está na abertura da frente da caixa. A caixa é posta em uma balança dividida de maneira que cada uma das patas traseiras do rato está em uma das duas bandejas de pesagem da balança. O peso que o rato põs em cada pata traseira é então medido. O procedimento é rápido (cerca de 10 segundos) e não causa nenhuma dor ao animal.

[001366] Outras modalidades estão dentro do escopo das reivindicações que seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (IIa):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A^{3c} e A^{5c} são N ou CH, contanto que apenas um de A^{3c} ou A^{5c} seja N;

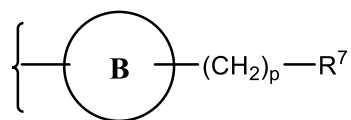
R^9 é um halo, uma C_{1-6} alquila ou uma C_{1-6} haloalquila; e

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente hidrogênio ou uma C_{1-6} alquila;

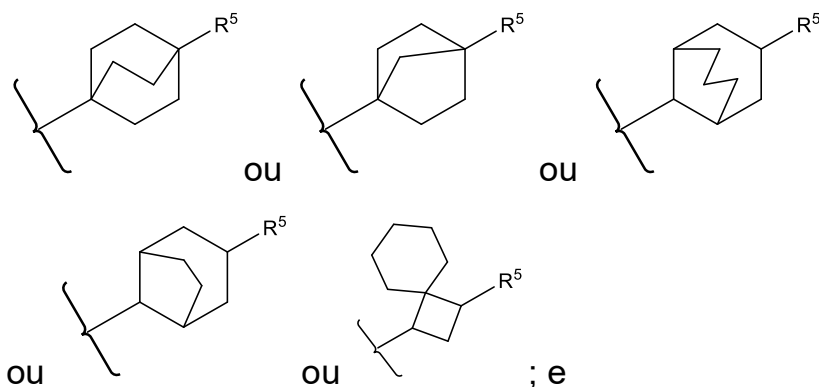
R^{2a} é um halo, C_{1-6} haloalquila ou ciano;

cada R^3 e cada R^4 pode ser independentemente hidrogênio, um carbóxi, C_{1-6} alquila ou uma C_{2-6} alquenila; ou R^3 e R^4 juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados são $-C(=O)-$, uma C_{3-8} espirocicloalquila ou uma espiroeterocicloalquila de 3 a 8 membros;

(i) m é 1;

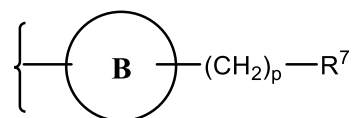


é representado pela seguinte fórmula:

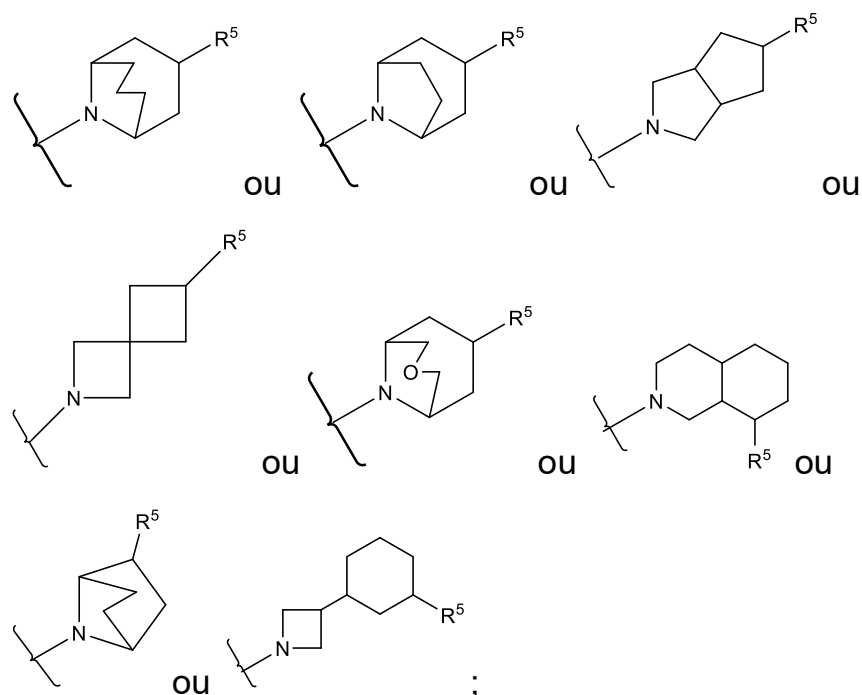


R^5 é CO_2H ; ou

(ii) m é 0;



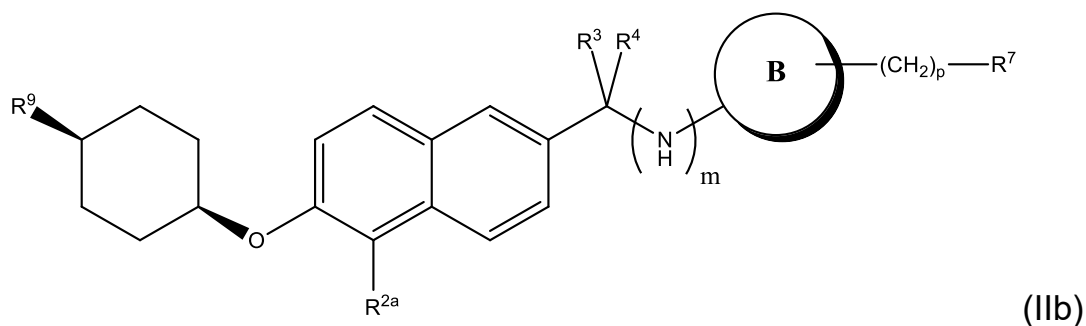
é representado pela seguinte fórmula:



em que B é ainda opcionalmente substituído por oxo, hidróxi, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$ ou $-\text{CO}_2\text{H}$; e

R^5 é CO_2H .

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (IIb):

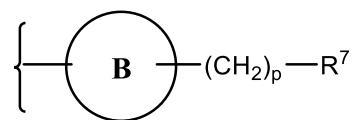


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de

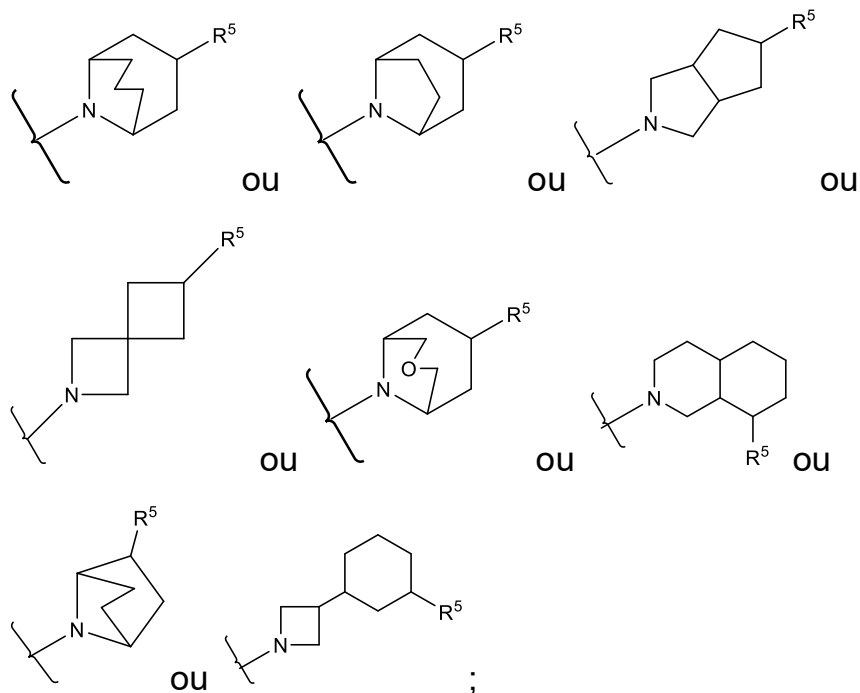
que:

m é 0;



é um sistema de anel representado

pela fórmula que segue:



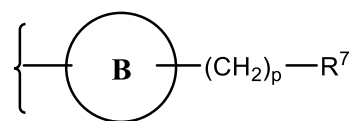
em que

B é ainda opcionalmente substituído por oxo, hidróxi, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$ ou $-\text{CO}_2\text{H}$; e

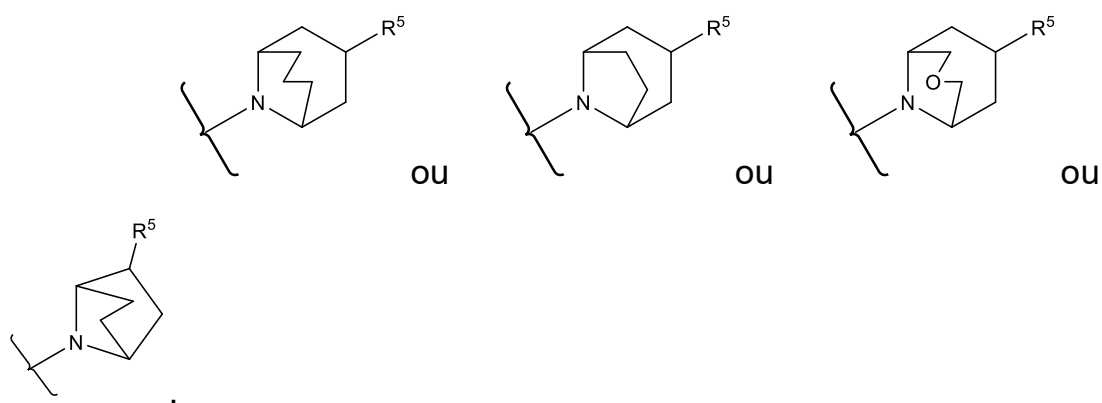
R^5 é CO_2H .

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

m é 0;



é representado pela seguinte fórmula:



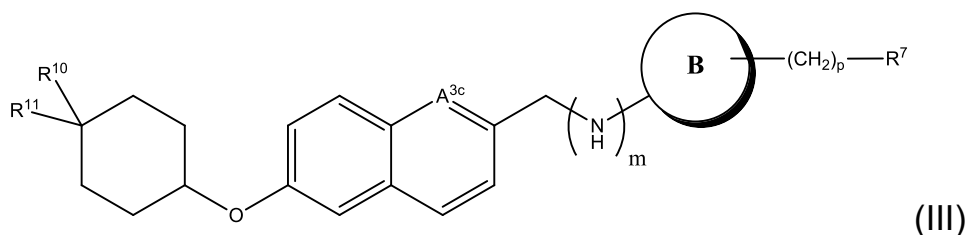
em que B é opcionalmente substituído ainda por oxo, hidroxi, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, ou $-\text{CO}_2\text{H}$; e

R^5 é CO_2H .

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{2a} é $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{CHF}_2$.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^9 é metila, etila, $-\text{CF}_3$ ou *tert*-butila.

7. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (III):

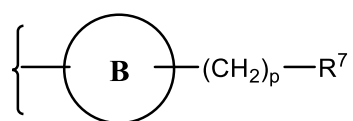


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

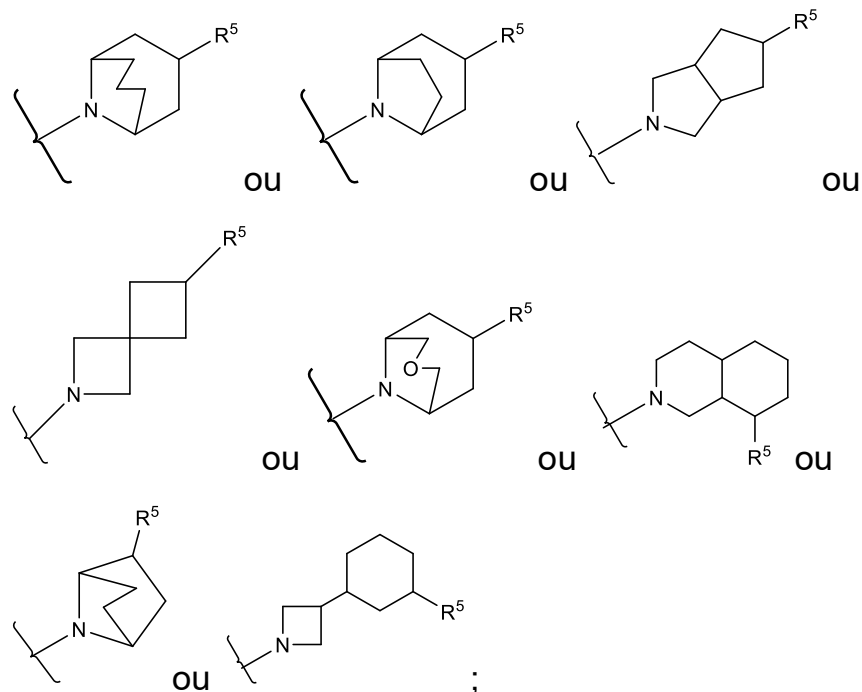
A^{3c} é N ou CH; e

R^{10} e R^{11} são cada um independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, tri- C_{1-6} alquilsilila, ou fenila, em que pelo menos um de R^{10} ou R^{11} não é hidrogênio; ou R^{10} e R^{11} juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam uma C_{3-8} espirocicloalquila ou espiroeterocicloalquila de 3 a 8 membros;

(i) m é 0;



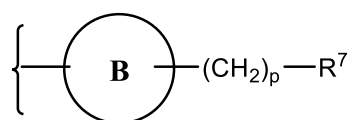
é representado pela seguinte fórmula:



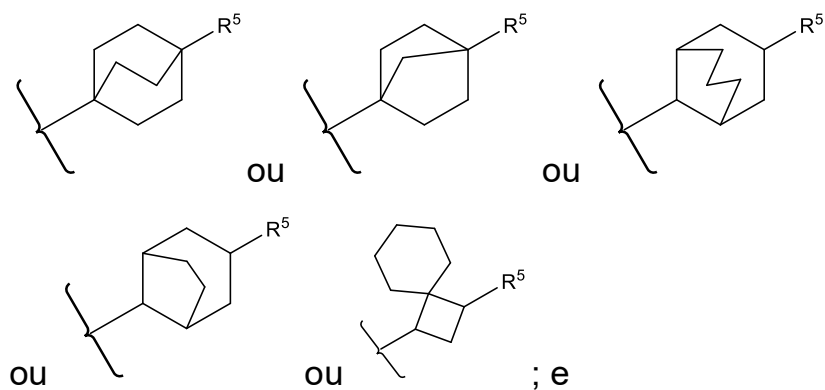
em que B é opcionalmente substituído ainda por oxo, hidróxi, -NH₂, -CONH₂ ou -CO₂H; e

R⁵ é CO₂H; ou

(ii) m é 1;



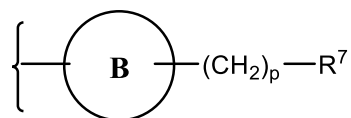
é representado pela seguinte fórmula:



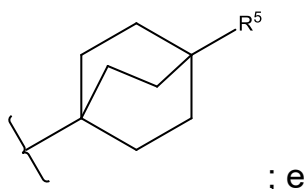
R⁵ é CO₂H.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

m é 1;



é representado pela fórmula que segue:



R⁵ é CO₂H.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;

ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;

ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;

ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;

ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;

ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;

ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;

ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;

ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;

ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-

il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*trans*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-(ciclo-hexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*trans*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*trans*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*trans*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-pentil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*trans*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-

il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-(espiro[2,5]octan-6-iloxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-(espiro[3,5]nonan-7-iloxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-(espiro[5,5]undecan-3-iloxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-fenilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-
 il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
 ácido 3-(1-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-
 il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
 ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-
 il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
 ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-
 il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
 ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-
 il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
 ácido 3-(1-((6-(espiro[4,5]decan-8-iloxi)naftalen-2-

il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
 ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
 ácido 3-(1-((6-((*cis*-4-isopropilciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidin-3-il)ciclo-hexano carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 8-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico;
 ácido 4-((6-((*trans*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*cis*-4-(Trimetilsilil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 4-(((6-((*trans*-4-(terc-butil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico;
 ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; ou
 ácido 9-((6-((*cis*-4-trifluorometilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 3-(((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)amino)espiro[3,5]nonano-1-carboxílico;

ácido 9-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((*R*)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((*S*)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]-nonano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 1;

ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 2;

ácido 8-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-((5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-

hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-((6-(((trans,trans)-3,5-dimetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil) naftaleno-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido N-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftaleno-2-ilcarbonil)-2-azabicyclo[1,2,3]octano-7-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclohexil)oxi)-naftaleno-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-7-oxa-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-

carboxílico;

ácido 9-((6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-7-hidróxi-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;

ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-Metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 2;

ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;

ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;

ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 1;

ácido 9-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; enantiômero 2;

ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;

ácido 8-(1-(5-(difluormetil)-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 2;

ácido 3-(4-{[5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-bicyclo[2,2,2]oct-1-il)-carboxílico;

ácido 2-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3,3]heptano-6-carboxílico;

ácido N-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-deca-hidroquinolinaisoquinolina-8-carboxílico;

ácido N-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-4-aminobicyclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico;

ácido 3-(5-trifluormetil-6-(4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3,3,0]octano-7-carboxílico;

ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-(azetidina-3-il)-ciclo-hexano -1-carboxílico;

ácido 8-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 1;

ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; enantiômero 2;

ácido 7-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico;

ácido N-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-

naftalen-2-ilmetil)-9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-
 naftalen-2-ilmetil)-9-aza-7-oxabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-naftalen-
 2-ilmetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano;
 ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-
 naftalen-2-ilmetil)-7-hidróxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-(5-trifluormetil-6-(*cis*-4-trifluormetil-ciclo-hexiloxi)-
 naftalen-2-ilmetil)-7-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-
 2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 8-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-
 2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-
 hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 enantiômero 1;
 ácido 8-(1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-
 hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 enantiômero 2;
 ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-
 (trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-
 (trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-
 (trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-
 carboxílico;
 ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-trifluormetilciclo-hexil)oxi)-5-
 (trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-
 (trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-

carboxílico;

ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-cloronaftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((5-Cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; ou

ácido 8-((5-Cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-((8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi) isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((8-bromo-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi) isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((8-(trifluormetil)-7-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-((5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(5-ciano-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-(1,1-difluoretil)ciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-(5-ciano-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-(1-(5-ciano-6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(5-ciano-6-(((1s,4s)-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-((5-ciano-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 8-((r)-1-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 8-((s)-1-(6-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-((8-bromo-7-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-((8-bromo-7-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-((8-bromo-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-((8-cloro-7-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-((8-bromo-7-((*cis*-4-metilciclo-hexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido (1R,3S,5S)-9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,7-dicarboxílico;

ácido 9-(1R,3R,5S)-7-amino-9-((5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 8-((R)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil)ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-((R)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 8-((S)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((R)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-((S)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 8-((R)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 8-((S)-1-(6-((*cis*-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((R)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-((S)-1-(5-(trifluormetil)-6-((*cis*-4-(trifluormetil) ciclo-hexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 9-((R)-1-(6-(((1*s*,4*S*)-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil) naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; ou
 ácido 9-((S)-1-(6-(((1*s*,4*R*)-4-etilciclo-hexil)oxi)-5-(trifluormetil) naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um carreador ou um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

13. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um

medicamento para prevenção, tratamento ou redução dos sintomas de uma condição mediada por atividade de S1P ou atividade de ATX em um mamífero.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a condição é selecionada do grupo consistindo em esclerose múltipla, uma doença autoimune, um distúrbio inflamatório crônico, asma, uma neuropatia inflamatória, artrite, rejeição de transplante, doença de Crohn, colite ulcerativa, lúpus eritematoso, psoríase, uma lesão por isquemia-reperfusão, um tumor sólido, uma metástase de tumor, uma doença associada com angiogênese, uma doença vascular, uma condição de dor, uma doença viral aguda, uma condição de intestino inflamatório, diabetes insulino-dependente, diabetes não insulino-dependente, uma fibrose do pulmão ou um mal do pulmão em um mamífero.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a condição é esclerose múltipla.

16. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a condição é artrite reumatoide.

17. Uso um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para prevenção, tratamento ou redução de dor crônica em um mamífero.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a dor crônica é dor inflamatória.

19. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a dor crônica é dor neuropática.