

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 509**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/63** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

**C07D 239/42** (2006.01)

**C07D 251/40** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 295/145** (2006.01)

**A61K 31/4427** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2010** **E 10782202 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 2513057**

54 Título: **Inhibidores de la esfingosina quinasa**

30 Prioridad:

**14.12.2009 EP 09015422**

**18.12.2009 EP 09015754**

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

**17.01.2014**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)**

**Frankfurter Strasse 250**

**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**STIEBER, FRANK y**

**WIENKE, DIRK**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 438 509 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la esfingosina quinasa

Descripción

Ámbito técnico

5 La presente invención se refiere a inhibidores de la esfingosina quinasa, así como a sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de enfermedades que estén influenciadas por la inhibición de Sph-quinasa 1.

Antecedentes de la invención

10 La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con valiosas propiedades, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos para el tratamiento de enfermedades, para el tratamiento de enfermedades que cursan con un incremento del nivel de esfingosina fosfato, además de composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

15 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), que inhiben preferentemente la enzima esfingosina quinasa 1, que regula el nivel de esfingosina fosfato mediante fosforilación de esfingosina, composiciones que contienen estos compuestos, así como procedimientos para su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias, como cáncer, formación, crecimiento y propagación de tumores, arterioesclerosis, enfermedades oculares, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, enfermedades cardíacas, curación de heridas o rechazo de trasplantes. En particular  
20 los compuestos según la invención son adecuados para la terapia de enfermedades cancerosas.

La esfingosina fosfato pertenece a la familia de moléculas de los esfingolípidos, las cuales junto a su papel de elementos estructurales de membranas celulares, también ejercen funciones importantes como moléculas de señalización extra e intracelulares. La esfingosina fosfato (S1P) se forma en la célula a partir de esfingomielina, que a continuación se reduce a ceramida y esfingosina y finalmente se fosforila mediante esfingosina quinasa. De las  
25 dos esfingosina quinasa identificadas hasta ahora se atribuye a la esfingosina quinasa 1 (SphK1) la mayor importancia en la formación de S1P en suero (Zemann y col., 2006 Blood Vol 107 página 1454). Mientras la ceramida y la esfingosina inducen la muerte celular y la inhibición del crecimiento celular (Kolesnick 2002, J Clin Invest Vol 110, página 3; Ogretmen y col. 2004 Nat Rev Cancer Vol 4, página 604), la esfingosina fosfato tiene un efecto opuesto en la célula e incrementa la capacidad de resistencia frente a la apoptosis, el crecimiento celular y la  
30 producción de neurotransmisores, que favorecen la circulación sanguínea del tejido y también de los tumores (Cuvillier y col. 1996, Nature Vol 381, página 800; Perez y col. 1997, Nat Med Vol 3, página 1228). Por lo tanto, el comportamiento de la ceramida y la esfingosina por un lado y de S1P por el otro deciden sobre el crecimiento celular y por consiguiente mediante la inhibición de SphK 1 no sólo se puede evitar la formación de esfingosinfosfatos que favorecen el crecimiento, sino que también puede aumentar la concentración de las moléculas inhibitorias del  
35 crecimiento ceramida y esfingosina.

Un gran número de efectos celulares que se desencadenan mediante S1P son mediados por la secreción de S1P y su unión a hasta ahora 5 receptores diferentes acoplados a la proteína G (denominados S1P<sub>1-5</sub>). La transmisión de señal se realiza también a través de diferentes proteínas G (G<sub>i</sub>, G<sub>q</sub>, G<sub>12/13</sub>), de manera que se activan una serie de vías de señalización celulares diferentes, como p. ej. ERK o PI3K, que son importantes en particular en la aparición  
40 y desarrollo del cáncer. Un número creciente de publicaciones muestra también que S1P es un factor importante en la angiogénesis tumoral. La angiogénesis es un proceso importante en el crecimiento tumoral, a través del cual partiendo de vasos sanguíneos ya existentes se forman de nuevos y por tanto se asegura el suministro de nutrientes del tumor. Por este motivo la inhibición de la angiogénesis es un punto de partida importante de la terapia contra el cáncer y los tumores. (Folkman, 2007, Nature Reviews Drug Discovery Vol. 6, páginas 273-286). S1P estimula el  
45 movimiento quimiotáctico de las células endoteliales e induce la diferenciación en estructuras multicelulares, ambas etapas previas en la formación de nuevos vasos sanguíneos (Lee y col. 1999 Biochem Biophys Res Commun Vol 264 página 325; Argraves y col. 2004 J Biol Chem Vol 279 página 50580). Además, S1P estimula la migración de células precursoras endoteliales de médula ósea hacia sitios de iniciación neovascular (Annabi y col. 2003 Exp Hematology Vol 31 página 640) y transactiva el receptor de VEGF, uno de los factores proangiogénicos más importantes, en particular en la biología tumoral (Tanimoto y col. 2002 J Biol Chem Vol 277 página 42997; Endo y  
50 col. 2002 J Biol Chem Vol 277 página 23747). Una prueba directa de la actividad de S1P en la angiogénesis tumoral se pudo obtener a través de experimentos con un anticuerpo que se une a S1P específicamente. El anticuerpo de S1P inhibió la migración y la formación de vasos de células endoteliales in vitro, bloqueó la secreción dependiente

de S1P de factores proangiogénicos como VEGF, IL-8 y IL-6 *in vitro* e *in vivo* y redujo significativamente el crecimiento de modelos tumorales de mama, pulmón y ovarios en experimentos xenoinjerto de ratón (Visentin 2006 Cancer Cell Vol 9 Seite 225).

5 Además, S1P tiene también funciones intracelulares, como por ejemplo la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, que juega un gran papel en la resistencia a la apoptosis de células cancerígenas (Xia y col. 2002 J Biol Chem Vol 277 página 7996). No obstante, las relaciones de interacción intracelulares de S1P aún no se han identificado.

De ahí se deduce que en contraposición a una intervención que podría contemplarse con el efecto cancerígeno de S1P mediante el bloqueo farmacológico de los receptores extracelulares, una inhibición de la enzima SphK1 responsable de la formación de S1P presenta la ventaja de evitar también las actividades intracelulares de S1P.  
 10 Este enfoque es apoyado por las investigaciones de Xia y col. (2000 Curr Biol Vol 10 página 1527), que muestran que fibroblastos no tumorigénicos se transforman mediante expresión ectópica de SphK1 y pueden formar tumores en ratones. Por consiguiente, SphK1 se puede clasificar como oncogén. En diferentes estudios de expresión se pudieron determinar concentraciones elevadas de SphK1-ARNm en tejidos tumorales de cerebro, mama, pulmón, ovarios, estómago, útero, riñones, así como de intestino delgado y grueso respecto a tejidos sanos (French y col.  
 15 2003 Cancer Research Vol. 63 página 5962; Johnson y col. 2005 J Histochem Cytochem Vol 53 página 1159; Van Brocklyn y col. 2005 J Neuropathol Exp Neurol Vol 64 página 695). Además, una expresión elevada de SphK1 se correlaciona con peores pronósticos en pacientes con glioblastoma multiforme (Van Brocklyn y col. 2005 J Neuropathol Exp Neurol Vol 64 página 695).

SphK1 juega un papel importante en la modulación de la apoptosis inducida quimioterapéutica de células cancerígenas. De este modo, mediante la sobreexpresión de SphK1 aumenta la resistencia del cáncer de mama, el  
 20 cáncer de próstata y las células de leucemia frente a agentes quimioterapéuticos como antraciclinas, docetaxel, camptotecina o doxorubicina (Nava y col. 2002 Exp Cell Res Vol 281 página 115; Pchejetski 2005 Cancer Res Vol 65 página 11667; Bonhoure 2006 Leukemia Vol 20 página 95). Se pudo mostrar que un aumento de la presencia de SphK1 conduce a un desplazamiento del equilibrio ceramida/S1P en la dirección de S1P mediador de la resistencia  
 25 a la apoptosis. Así, un posible mecanismo es la inhibición de la liberación del citocromo C mitocondrial mediante SphK1, lo que normalmente representa un evento temprano en la muerte celular programada (Cuvillier y col. 2001 Blood Vol 98 página 2828; Bonhoure 2006 Leukemia Vol 20 página 95).

Por el contrario, mediante el bloqueo dirigido de la expresión de SphK1 mediante ARNip se puede activar la  
 30 apoptosis en modelos tumorales de diferentes indicaciones como leucemia, cáncer de mama, glioblastoma o cáncer de próstata o se puede incrementar el efecto de agentes quimioterapéuticos (Bonhoure 2006 Leukemia Vol 20 página 95; Taha y col. 2004 J Biol Chem Vol 279 página 20546; Taha y col. 2006 FASEB J Vol 20 página 482; Van Brocklyn y col. 2005 J Neuropathol Exp Neurol Vol 64 página 695; Pchejetski 2005 Cancer Res Vol 65 página 11667).

En un modelo de ratón se pudo mostrar que mediante la sobreexpresión de SphK1 se desencadenan cambios  
 35 degenerativos de cardiomiocitos y fibrosis miocárdicas, que se refuerzan al aumentar la edad de los animales de ensayo. Una función de la ruta de señalización de S1P en enfermedades coronarias viene apoyada porque en los ratones en los cuales se evitó de forma dirigida la expresión del receptor de S1P3 se inhibió fuertemente la formación de fibrosis cardiovasculares (Takuwa 2008 Biochimica and Biophysica Acta *in press*). También en otros  
 40 órganos, como por ejemplo los pulmones, S1P juega un papel en la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos y por tanto en la aparición y progresión de enfermedades fibrosas (Kono y col. 2007 Am J Respir Cell Mol Biol página 395).

Se ha descubierto que los compuestos según la invención provocan una inhibición específica de la esfingosina  
 45 quinasa 1, pero no de la esfingosina quinasa 2. Los compuestos según la invención presentan, de manera preferente, una actividad biológica ventajosa que puede demostrarse en ensayos, por ejemplo como los que aquí se describen. En tales ensayos, los compuestos según la invención muestran y provocan un efecto inhibitorio que está documentado usualmente por medio de los valores IC<sub>50</sub> en un intervalo adecuado, de manera preferente en el intervalo micromolar y, de una manera más preferente, en el intervalo nanomolar.

En general, todos los tumores sólidos y no sólidos se pueden tratar con los compuestos de fórmula (I), como p. ej. la  
 50 leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe, de ovario y de pulmón, entre los cuales se encuentran el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de pulmón microcelular. Otros ejemplos corresponden a los carcinomas de próstata, de páncreas y de mama.

Tal como se ha tratado aquí, los efectos de los compuestos según la invención son relevantes para diversas enfermedades. Por lo tanto, los compuestos según la invención son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades, que estén influidas por la inhibición de SphK1.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención son los compuestos según la invención como medicamentos y/o como principios activos para medicamentos para el tratamiento y/o para la profilaxis de las enfermedades citadas y el empleo de los compuestos según la invención para la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades citadas, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades citadas que comprende la administración de uno o de varios compuestos según la invención a un paciente que necesite una administración de este tipo.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, especialmente seres humanos; a roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres, conejos, caballos, vacas, perros, gatos, etc. Son interesantes los modelos con animales para las investigaciones experimentales, representando un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los seres humanos.

Puede determinarse la sensibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos según la invención por medio de ensayos in vitro. De manera típica, se combinará un cultivo de las células con un compuesto según la invención a diferentes concentraciones durante un tiempo suficiente para hacer posible que los agentes activos reduzcan la concentración de S1P intracelular y también bloqueen la secreción de sustancias que favorecen la angiogénesis o induzcan la muerte celular. Para el ensayo in vitro pueden emplearse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia o líneas celulares cancerígenas establecidas, en las cuales se expresa SphK1.

La dosis varía en función del compuesto específico empleado, de la enfermedad específica, del estado del paciente etc. De manera típica, es suficiente una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, mientras que se mantiene la supervivencia del paciente. El tratamiento se proseguirá en general hasta que se presente una reducción considerable, por ejemplo al menos una reducción de aproximadamente el 50% de la carga celular y puede proseguirse hasta que esencialmente ya no se detecten en el cuerpo células no deseadas.

#### Aplicación

Como se describe en la introducción, SphK1, S1P y sus receptores de superficie celular S1P<sub>1-5</sub> están involucrados en gran número de procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Por este motivo es de esperar que la inhibición de SphK1 mediante las sustancias aquí descritas se pueda aprovechar con fines terapéuticos en diferentes enfermedades.

La formación de S1P mediante SphK1 y el desplazamiento relacionado con esto del equilibrio ceramida/S1P conduce, como se indica arriba, a que las células proliferen considerablemente y sean resistentes frente a estímulos apoptóticos. De ahí se deriva una función general de SphK1 en enfermedades hiperproliferativas como cáncer, psoriasis, restenosis y arteriosclerosis. Los compuestos de fórmula I en los que se basa esta invención, que inhiben SphK1 y por tanto regulan y/o modulan el nivel de S1P, las composiciones que contienen estos compuestos, así como los procedimientos descritos, se pueden emplear por tanto para el tratamiento de estas enfermedades. En general, todos los tumores sólidos y no sólidos se pueden tratar con los compuestos de la fórmula X, como p. ej. la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe, de ovario y de pulmón, entre los cuales se encuentran el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de pulmón microcelular. Otros ejemplos corresponden a los carcinomas intestinales, de próstata, de páncreas y de mama.

Además de la función en el crecimiento celular, S1P participa también en la nueva formación de vasos sanguíneos (angiogénesis). En muchos procesos patológicos la angiogénesis se encuentra etiológicamente en el punto central de la enfermedad o actúa empeorando la progresión de la enfermedad. Por ejemplo en casos de cáncer la angiogénesis conduce a que el tumor crezca y pueda pasar a otros órganos. Otras enfermedades en las que la angiogénesis juega un papel importante son la psoriasis, la artrosis, la arteriosclerosis, así como enfermedades oculares como retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, rubeosis del iris o glaucoma neovascular. Los compuestos de fórmula I en los que se basa esta invención que inhiben SphK1 y por tanto regulan y/o modulan el nivel de S1P, las composiciones que contienen estos compuestos, así como los procedimientos descritos, se pueden emplear por tanto para el tratamiento de estas enfermedades.

Además, SphK1 y S1P influyen en la proliferación, diferenciación, migración y secreción de células inmunitarias (Rosen y Goetzl 2005 Nat Rev Immunol Vol 5 página 560) y por tanto participan en diferentes funciones del sistema inmunitario y en procesos inflamatorios. La estimulación del sistema inmunitario aumenta la formación y la liberación de S1P en mastocitos, plaquetas y algunos fagocitos mononucleares (Stunff y col. 2004 J Cell Biochem Vol 92 página 882; Olivera y Rivera 2005 J Immunol Vol 174 página 1153). La actividad de SphK1 aumenta considerablemente en particular debido a factores como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la conexión de receptores de IgG (Stunff y col. 2004 J Cell Biochem Vol 92 página 882; Delon y col. 2004 J Biol Chem Vol 279 página 44763). Además, se pudo mostrar que SphK1 y S1P son importantes para la formación dependiente de TNF de enzimas proinflamatorias como ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico sintasa (NOS) (Pettus y col. 2003 FASEB J Vol 17 página 1411; Kwon y col. 2001 J Biol Chem Vol 276 página 10627-33). Los compuestos de fórmula

5 I en los que se basa esta invención, que inhiben SphK1 y por tanto regulan y/o modulan el nivel de S1P, las composiciones que contienen estos compuestos, así como los procedimientos descritos, se pueden emplear por tanto para el tratamiento de enfermedades condicionadas por la inflamación, como la artrosis, la arteriosclerosis, la psoriasis, la esclerosis múltiple, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), el asma y otras enfermedades alérgicas.

De igual modo, los compuestos de fórmula (I) pueden emplearse para el aislamiento y para la investigación de la actividad o de la expresión de Sph-quinasa. De igual modo, son adecuados en particular para el empleo en procedimientos de diagnóstico dirigidos a enfermedades que están relacionadas con una actividad de Sph-quinasa desregulada o alterada.

10 Puede observarse que los compuestos según la invención presentan un efecto antiproliferativo in vivo en un modelo tumoral de xenotrasplante. Los compuestos según la invención son administrados a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo, para la inhibición del crecimiento tumoral, para la reducción la inflamación producida por una enfermedad linfoproliferativa, para la inhibición del rechazo de los trasplantes o el deterioro neurológico debido a la reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles con fines profilácticos o terapéuticos. Cuando se utilice aquí, el concepto "tratamiento" se entenderá que hace referencia tanto al hecho de impedir las enfermedades como, también, al tratamiento de dolencias preexistentes. Se consigue impedir la proliferación mediante la administración de los compuestos según la invención como paso previo al desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para impedir el crecimiento tumoral, impedir el crecimiento por metástasis, reducir las restenosis generadas por la cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa se emplearán los compuestos para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o la mejora de los síntomas clínicos del paciente.

25 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, especialmente seres humanos; a roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres, conejos, caballos, vacas, perros, gatos, etc. Son interesantes los modelos con animales para las investigaciones experimentales, representando un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los seres humanos.

Puede determinarse la susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos según la invención por medio de ensayos in vitro. De manera típica, se combinará un cultivo de las células con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un tiempo suficiente para que hacer posible que los agentes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para los ensayos in vitro pueden emplearse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Después se cuentan las células supervivientes que permanecen tras el tratamiento.

35 La dosis varía en función del compuesto específico empleado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. De manera típica es suficiente una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, mientras que se mantiene la supervivencia del paciente. El tratamiento se proseguirá en general hasta que se produzca una reducción considerable, por ejemplo al menos una reducción de aproximadamente el 50% de la carga celular y puede proseguirse hasta que esencialmente ya no se detecten en el cuerpo células no deseadas.

40 Para la identificación de una vía de transmisión de señales y para demostrar las interacciones entre las diversas vías de transmisión de señales varios científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja y col., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos con animales transgénicos (por ejemplo White y col., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de la transmisión de señales pueden aprovecharse los compuestos metabolizantes para modular la señal (por ejemplo Stephens y col., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención pueden emplearse también como reactivos para el ensayo de las vías de transmisión de las señales que dependen de quinasas en animales y/o en modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas citadas en esta solicitud.

50 Para la identificación de una vía de transmisión de señales y para demostrar las interacciones entre las diversas vías de transmisión de señales varios científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja y col., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos con animales transgénicos (por ejemplo White y col., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de la transmisión de señales pueden aprovecharse los compuestos metabolizantes para modular la señal (por ejemplo Stephens y col., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención pueden emplearse también como reactivos para el ensayo de las vías de transmisión de señales que dependen de quinasas en animales y/o en modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas citadas en esta solicitud.

5 La medida de la actividad de las quinasas es una técnica perfectamente conocida por el técnico en la materia. Los sistemas de ensayo genéricos para la determinación de la actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo la histona (por ejemplo Alessi y col., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o de la proteína básica de mielina han sido descritos en la bibliografía (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

10 Para la identificación de los inhibidores de las quinasas están disponibles diversos sistemas de ensayo. En el caso del ensayo de escintilación por proximidad (Sorg y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el caso del ensayo FlashPlate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína, péptido o en el caso de SphK1 un lípido como sustrato con gamma-ATP. Cuando esté presente un compuesto inhibidor no se podrá detectar una señal radioactiva o se detectará una señal radioactiva debilitada. De igual modo, pueden utilizarse como procedimientos de ensayo las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET)) y tecnologías de polarización por fluorescencia (FP) (Sills y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

15 Otro procedimiento de ensayo no radioactivo ELISA emplea un anticuerpo específico frente a S1P para la cuantificación de S1P (Assaysystem de la empresa Echelon).

20 Existe un gran número de enfermedades asociadas con una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés abarcan las dolencias siguientes, pero sin embargo no están limitadas a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles para el tratamiento de una serie de dolencias diferentes en las que se presenta la proliferación y/o la migración de células musculares lisas y/o de células de inflamación en la capa íntima de un vaso, dando como resultado un riesgo sanguíneo limitado de este vaso, por ejemplo en el caso de las lesiones oclusivas neointimas. Entre las enfermedades interesantes oclusivas de los vasos de trasplantes se encuentran la aterosclerosis, las enfermedades de los vasos coronarios tras un trasplante, la estenosis de trasplante venoso, la estenosis de prótesis peri-anastomótica, la restenosis tras angioplastia o la aplicación de una endoprótesis vascular (stent) y similares.

25 Estado de la técnica

En el documento WO 2003/077921 se describen azinilaminoazoles como inhibidores de la proteína quinasa.

En el documento WO 2003/078423 se describen composiciones que son adecuadas como inhibidores de la proteína quinasa.

30 En los documentos WO 2003/078426 y WO 2003/078427 se describen azolilaminoazinas como inhibidores de la proteína quinasa.

En el documento WO 2004/043925 se describen 6-arilpiridinas 3-sustituidas como ligandos de receptores C5a.

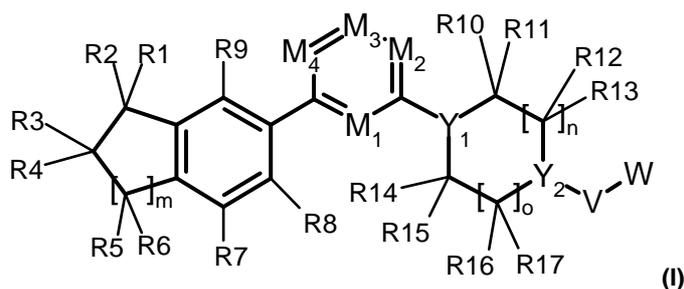
En el documento WO 2004/058149 se describen 1-(amino)indano y (1,2-dihidro-3-amino)benzofurano, benzotofeno e indol como agonistas del receptor ADG.

35 En el documento WO 2007/100610 se describen derivados de piridina, pirimidina y pirazina como moduladores del receptor CXCR3.

Los documentos WO 2006/138660, WO 2009/146112 y US 2007/0032531 describen inhibidores de la esfingosina quinasa.

#### Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos según la fórmula (I)



en la que representan, independiente entre sí:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$  H, D (Deuterio), A, OR<sup>18</sup>, CN, F, Cl y NR<sup>18</sup>R<sup>18'</sup>;

5 donde  $R^1$  y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  pueden formar en cada caso también =O (oxígeno carbonílico);

donde  $R^9$  y  $R^1$ ,  $R^1$  y  $R^2$ ,  $R^2$  y  $R^3$ ,  $R^3$  y  $R^4$ ,  $R^4$  y  $R^5$ ,  $R^5$  y  $R^6$ ,  $R^6$  y  $R^7$ ,  $R^7$  y  $R^8$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  pueden formar en cada caso también alquilos cíclicos con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C o Het con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo;

10 donde  $R^{10}$  y  $R^{19}$ , si  $Y_1 = CR^{19}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{19}$ , si  $Y_2 = CR^{19}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{19}$ , si  $Y_1 = CR^{19}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{19}$ , si  $Y_2 = CR^{19}$  pueden formar en cada caso también con el enlace sencillo y los átomos de C a los que están unidos, un doble enlace C=C;

$R^{18}, R^{18'}$  H, D o A;

$R^{19}, R^{19'}$  H, D, A, OR<sup>18</sup>, NR<sup>18</sup>R<sup>18'</sup>, F, Cl, Br, CN o Het;

$M_1, M_2, M_3, M_4$  CR<sup>19</sup> o N;

15  $Y_1, Y_2$  CR<sup>19</sup> o N;

V C(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>), NR<sup>19</sup> o está ausente;

W  $[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ$ , CO- $[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ$ ,  $[C(R^{19})(R^{19'})]_pN(R^{19})-Z$ , CO-N(R<sup>19</sup>)- $[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ$ , N(R<sup>19</sup>)-CO- $[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ$ , CO-O- $[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ$ , C(O)OR<sup>18</sup>, OR<sup>18</sup>, H o D;

20 donde V, W y  $Y_2$  pueden estar formados en cada caso también por alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, pudiéndose sustituir preferentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H por F, Cl, Br, CN y/o OH, OR<sup>19</sup>, OC(O)R<sup>19</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)OZ, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>) o N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>); o Het con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, en el que Het representa preferentemente un heterociclo saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estarlo una, dos o tres veces por Hal, F, Cl, Br, CN, A, OR<sup>18</sup>, W, SR<sup>18</sup>, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>), NR<sup>18</sup>COOZ, OCONHZ, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>Z, SO<sub>2</sub>N(R<sup>18</sup>)Z, S(O)<sub>m</sub>Z, COZ, CHO, COZ, =S, =NH, =NA, Oxi (-O) y/o =O (oxígeno carbonílico);

25 Z Het, Ar o A;

A alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, donde 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, Br, CN y/o OH, OR<sup>19</sup>, OC(O)R<sup>19</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)OZ, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>) o N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>);

30 y/o en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, COO, NR<sup>18</sup>, NR<sup>18</sup>CO, CONR<sup>18</sup>, alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, CH=CH y/o grupos CH≡CH;

o alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, donde preferentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, Br, CN y/o OH, OR<sup>19</sup>, OC(O)R<sup>19</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)OZ, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>) o N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>);

35 Ar fenilo, naftilo o bifenilo sustituido una, dos o tres veces por Hal, F, Cl, Br, CN, A, OR<sup>18</sup>, W, SR<sup>18</sup>, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>), NR<sup>18</sup>COOZ, OCONHZ, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>Z, SO<sub>2</sub>N(R<sup>18</sup>)Z, S(O)<sub>m</sub>Z, COZ, CHO, COZ,

Het cada uno independientemente entre sí un heterociclo mono, di o tricíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, no sustituido o que puede estar sustituido una, dos o tres veces por Hal, F, Cl, Br, CN, A, OR<sup>18</sup>, W, SR<sup>18</sup>, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19</sup>), NR<sup>18</sup>COOZ, OCONHZ, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>Z, SO<sub>2</sub>N(R<sup>18</sup>)Z, S(O)<sub>m</sub>Z, COZ, CHO, COZ, =S, =NH, =NA, Oxi (-O<sup>-</sup>) y/o =O (oxígeno carbonílico),

5 m 1, 2 o 3,

n, o 0, 1 o 2,

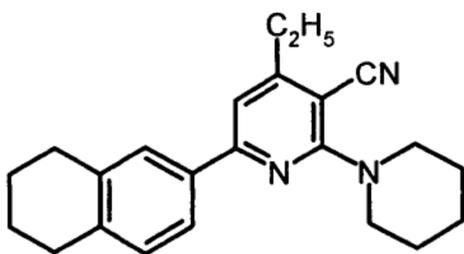
p 0, 1, 2, 3 o 4

con la condición de que se excluyan los compuestos de fórmula (I) en los que

(a) V está ausente, y

10 (b) W es = C(O)-CH<sub>2</sub>-Het;

con la condición adicional de que también se excluye el siguiente compuesto:



así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15 La invención se refiere además preferentemente a formas de realización independientes entre sí de compuestos según la fórmula (I), en los que representan independientemente entre sí:

Forma de realización preferida (A): R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> H, D, A, OR<sup>18</sup> o NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>;

20 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> pueden formar en cada caso también =O (oxígeno carbonílico);

donde R<sup>9</sup> y R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> pueden formar en cada caso también alquilo cíclicos con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C o Het con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo;

Forma de realización preferida (B): R<sup>19</sup>, R<sup>19'</sup> H, A, OR<sup>18</sup>, F;

25 Forma de realización preferida (C): M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>;

Forma de realización preferida (D): M<sub>1</sub> N, y M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>;

Forma de realización preferida (E): M<sub>2</sub> N, y M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>;

Forma de realización preferida (F): M<sub>4</sub> N, y M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> CR<sup>19</sup>;

Forma de realización preferida (G): M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> N, y M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>;

30 Forma de realización preferida (H): M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> N, y M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>;

Forma de realización preferida (J): M<sub>1</sub>, M<sub>4</sub> N, y M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> CR<sup>19</sup>;

Forma de realización preferida (K):  $M_1, M_2, M_4$  N, y  $M_3$  CR<sup>19</sup>;

Forma de realización preferida (L):  $Y_1, Y_2$  N;

Forma de realización preferida (M):  $Y_1$  N, y  $Y_2$  CR<sup>19</sup>;

Forma de realización preferida (N):  $Y_1$  CR<sup>19</sup> y  $Y_2$  N;

5 Forma de realización preferida (O):  $W$   $[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ,$  CO- $[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ,$  CO-O- $[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ,$   
 $[C(R^{19})(R^{19'})]_pN(R^{19})-Z,$   $N(R^{19})-CO-[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ,$  C(O)OR<sup>18</sup>, OR<sup>18</sup> o H;

Forma de realización preferida (P): Z Het o A;

Forma de realización preferida (Q): m 1 o 2;

Forma de realización preferida (R): n, o 0, 1 o 2;

10 Forma de realización preferida (S): p 0, 1 o 2;

así como respectivamente sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15 La invención se refiere además a una forma de realización preferente de compuestos según la fórmula (I), así como las formas de realización aquí representadas, en los que representan, independientemente entre sí:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$  H, D, A, OR<sup>18</sup> o NR<sup>18</sup>R<sup>18'</sup>;

donde  $R^1$  y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  pueden formar en cada caso también =O (oxígeno carbonílico);

20 donde  $R^9$  y  $R^1$ ,  $R^1$  y  $R^2$ ,  $R^2$  y  $R^3$ ,  $R^3$  y  $R^4$ ,  $R^4$  y  $R^5$ ,  $R^5$  y  $R^6$ ,  $R^6$  y  $R^7$ ,  $R^7$  y  $R^8$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  pueden formar en cada caso también alquilos cíclicos con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C o Het con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo;

$R^{19}, R^{19'}$  H, A, OR<sup>18</sup>, F;

$M_1, M_2, M_3, M_4$  CR<sup>19</sup>, o

$M_1$  N, y  $M_2, M_3, M_4$  CR<sup>19</sup>, o

25  $M_2$  N, y  $M_1, M_3, M_4$  CR<sup>19</sup>, o

$M_4$  N, y  $M_1, M_2, M_3$  CR<sup>19</sup>, o

$M_1, M_2$  N, y  $M_3, M_4$  CR<sup>19</sup>, o

$M_1, M_3$  N, y  $M_2, M_4$  CR<sup>19</sup>, o

$M_1, M_4$  N, y  $M_2, M_3$  CR<sup>19</sup>, o

30  $M_1, M_2, M_4$  N, y  $M_3$  CR<sup>19</sup>;

$Y_1, Y_2$  N, o

$Y_1$  N, y  $Y_2$  CR<sup>19</sup>, o

$Y_1$  CR<sup>19</sup> y  $Y_2$  N;

W  $[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ$ ,  $CO-[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ$ ,  $CO-O-[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ$ ,  $[C(R^{19})(R^{19'})]_pN(R^{19})-Z$ ,  $N(R^{19})-CO-[C(R^{19})(R^{19'})]_pZ$ ,  $C(O)OR^{18}$ ,  $OR^{18}$  o H;

Z Het o A;

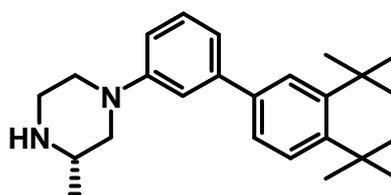
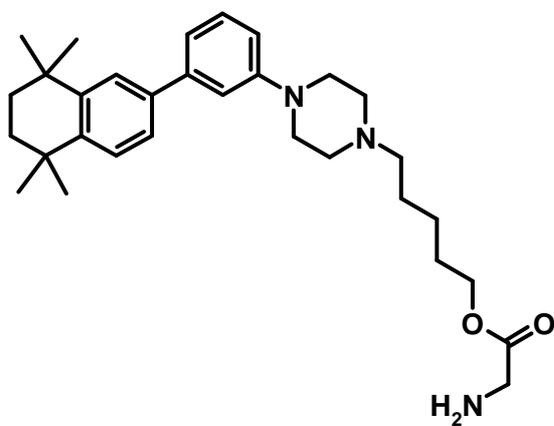
m 1 o 2;

5 n, o 0, 1 o 2;

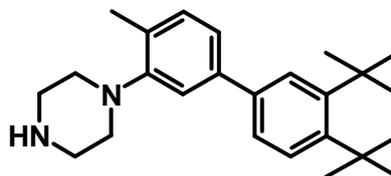
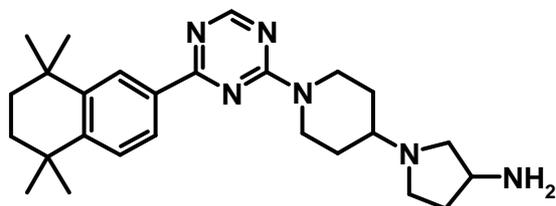
p 0, 1 o 2;

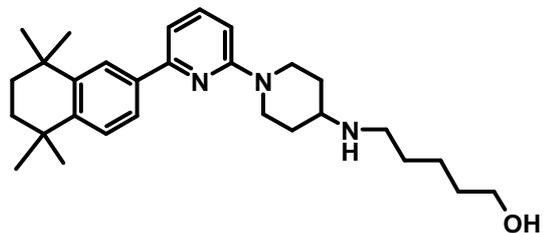
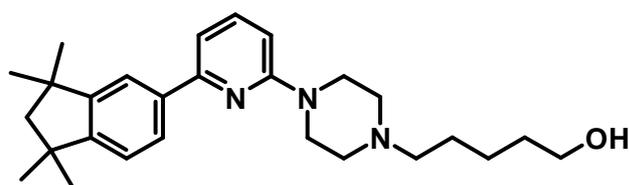
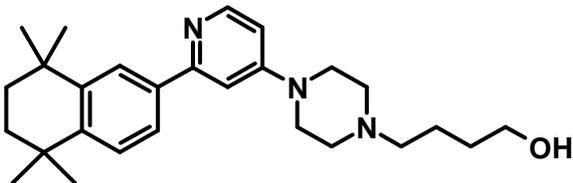
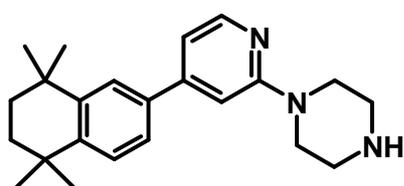
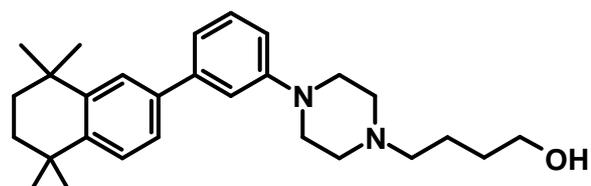
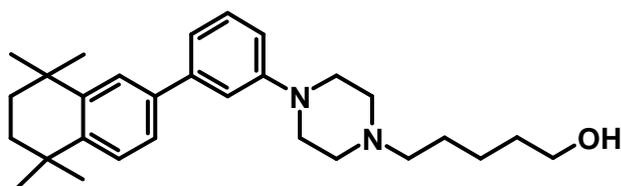
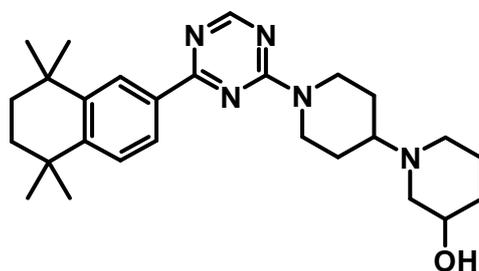
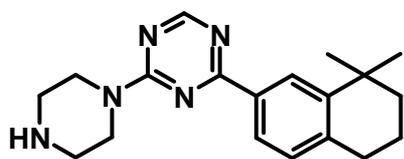
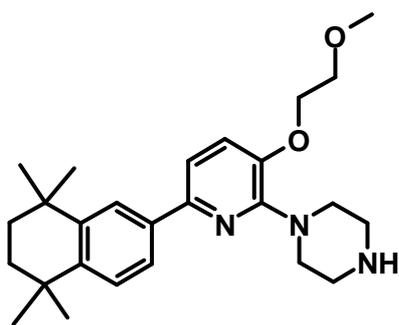
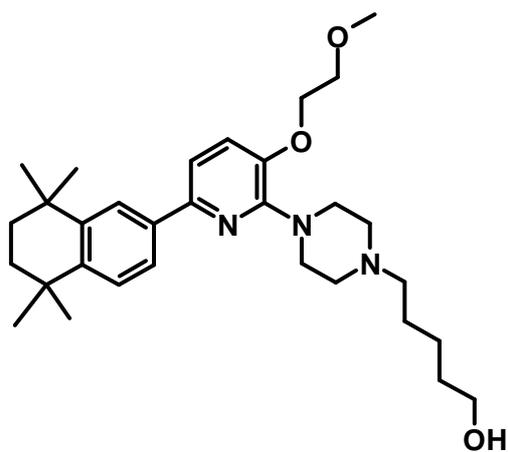
así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

La invención se refiere además a compuestos seleccionados del grupo compuesto por:

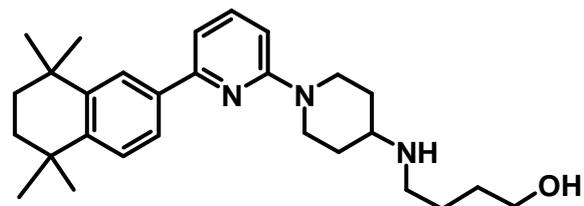
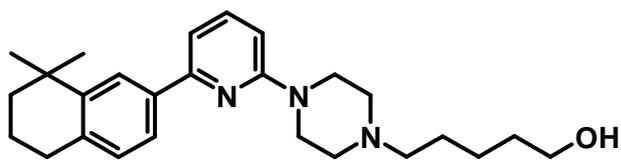


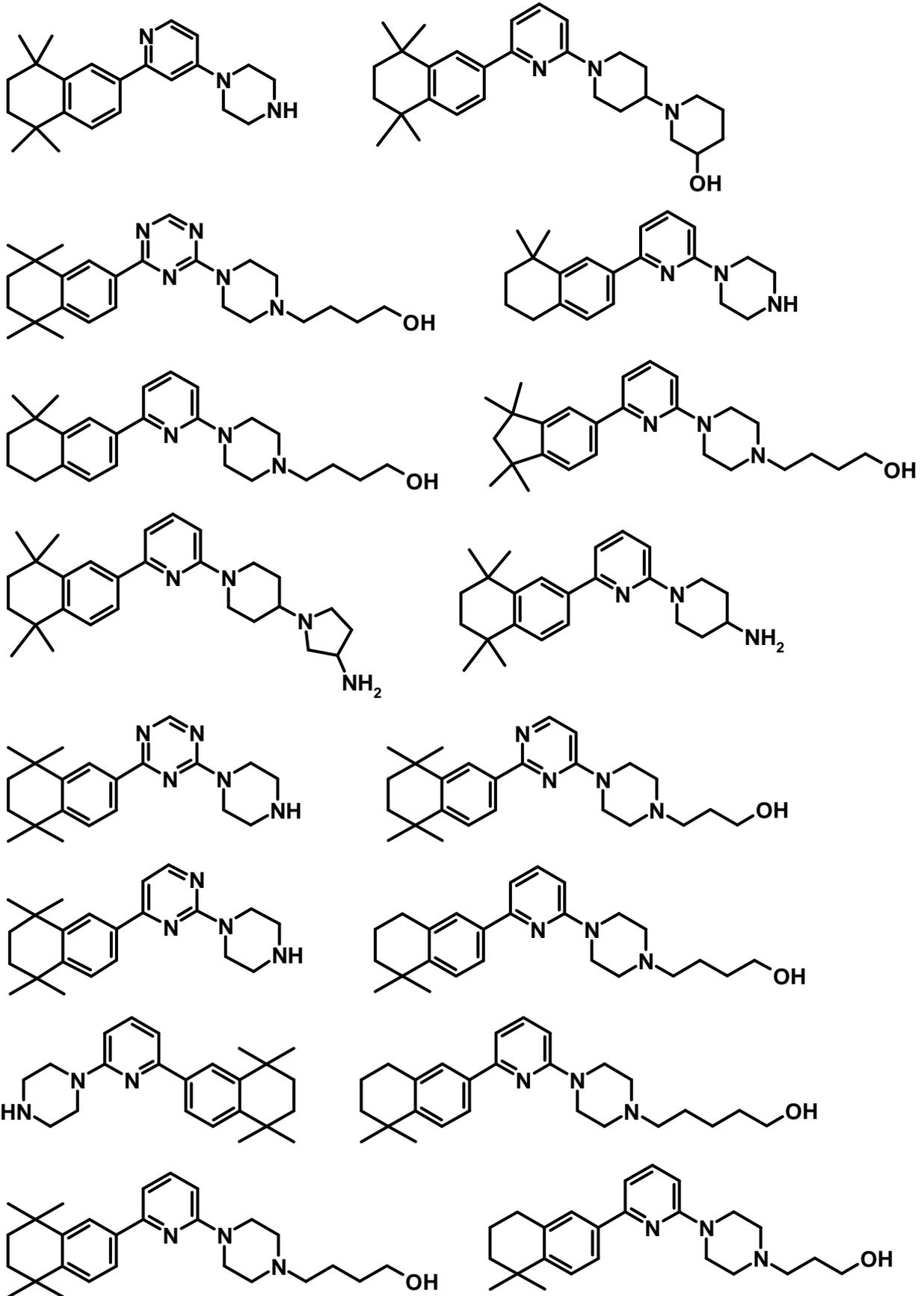
10



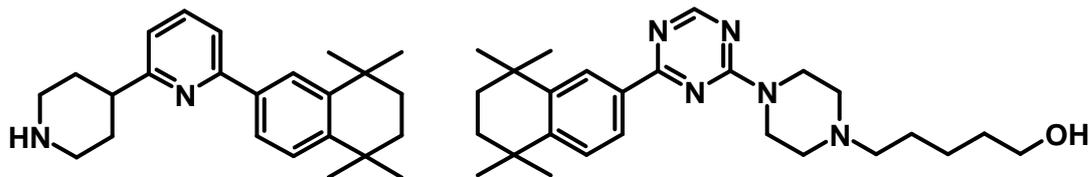
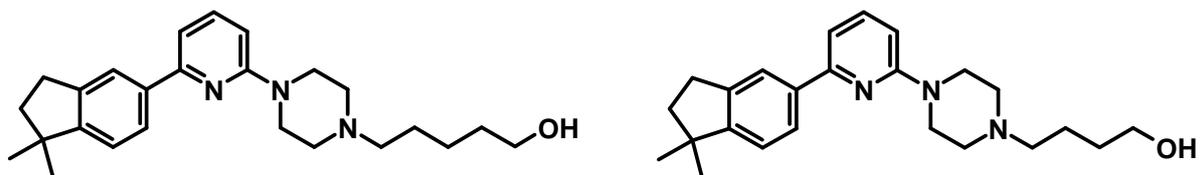
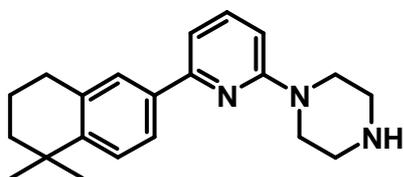
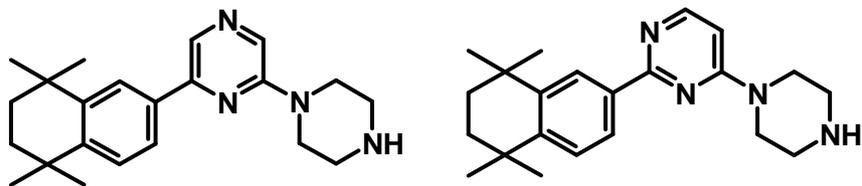
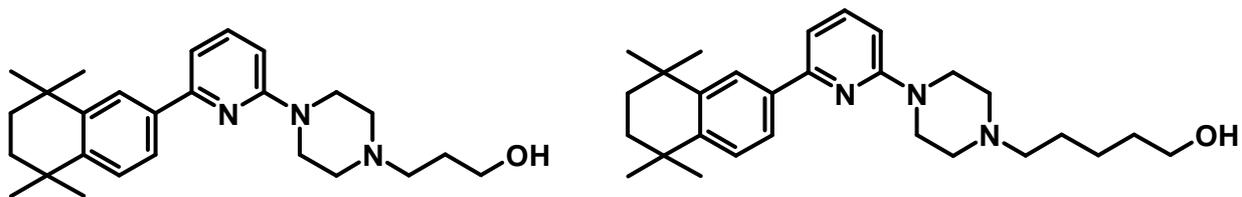


5

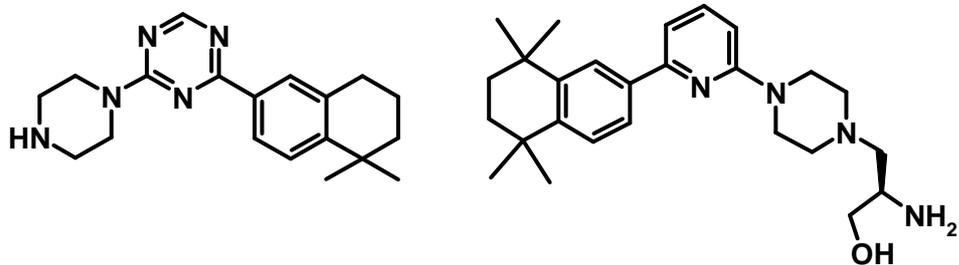


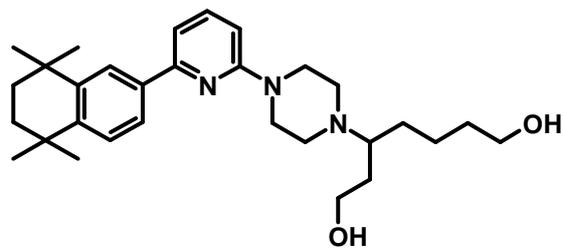
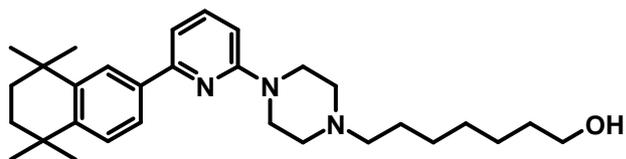
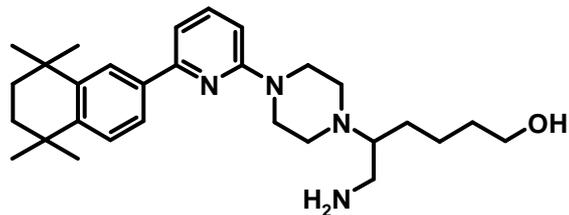
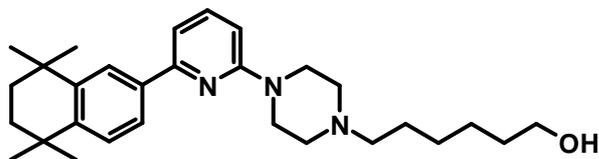
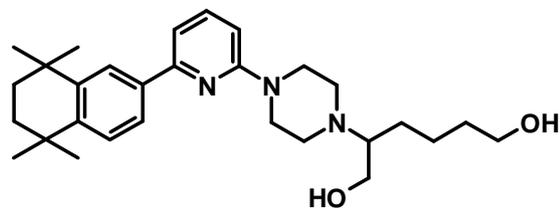
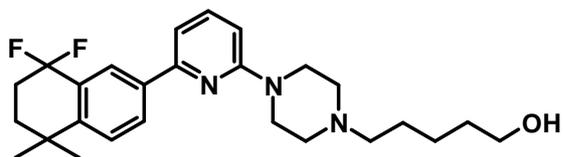
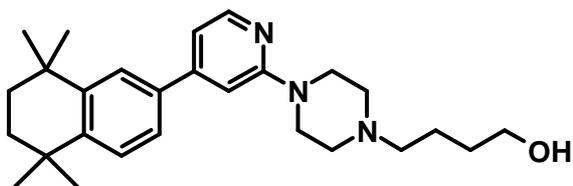
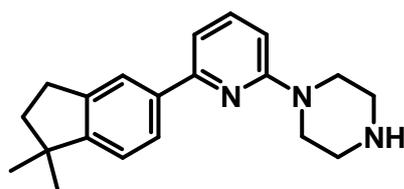
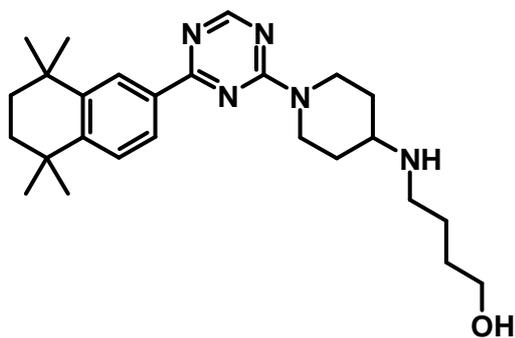
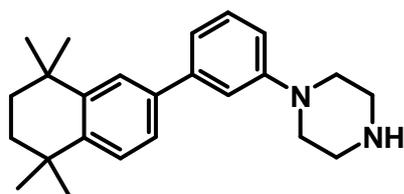


5

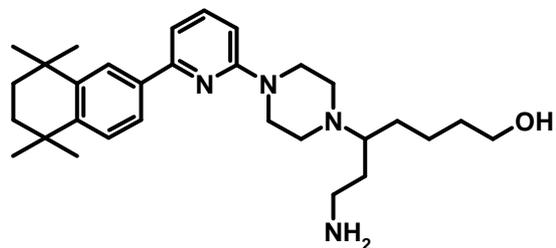
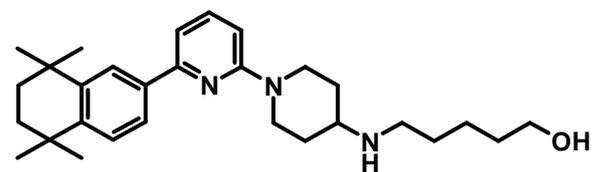


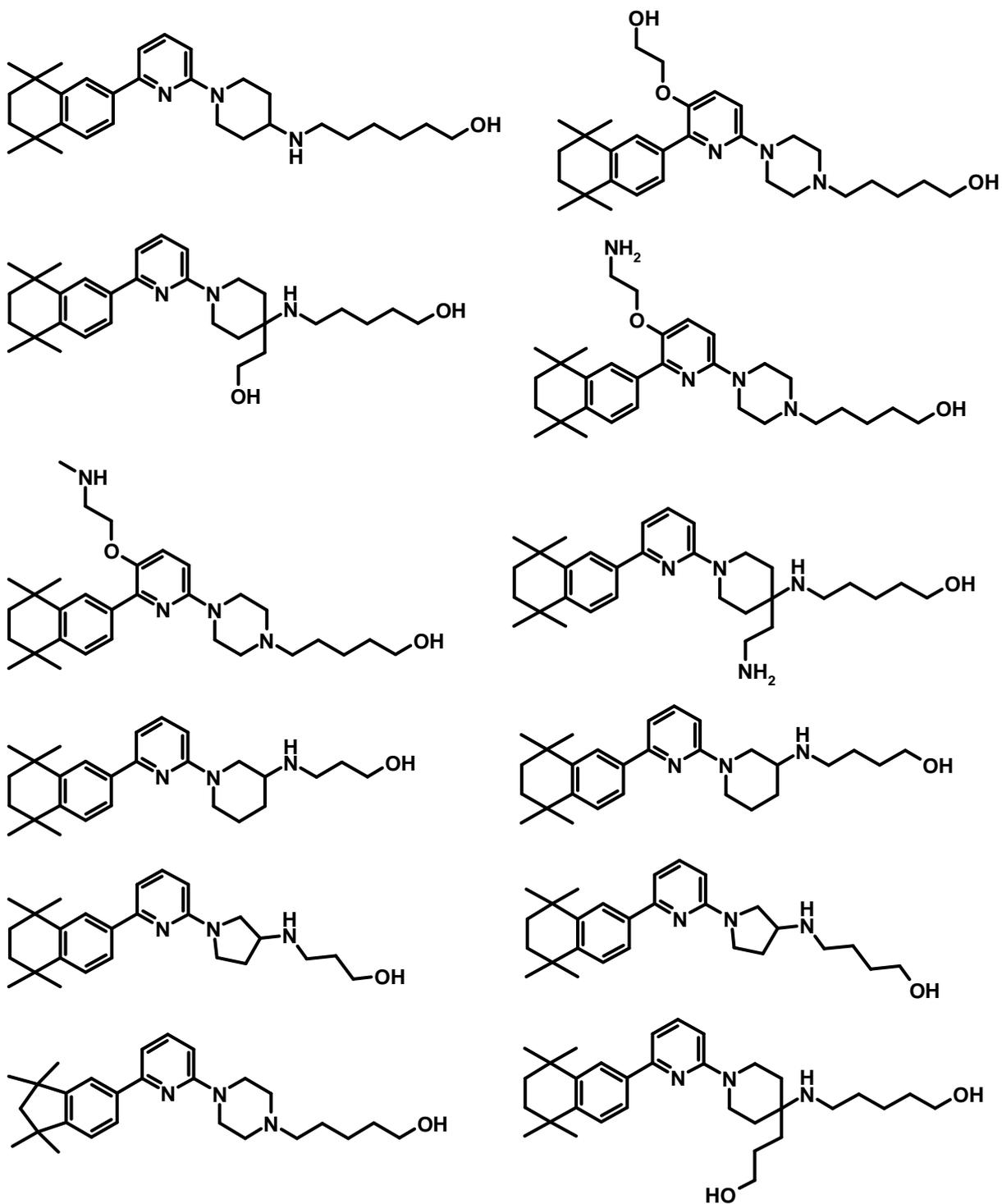
5



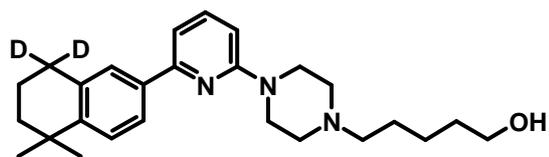
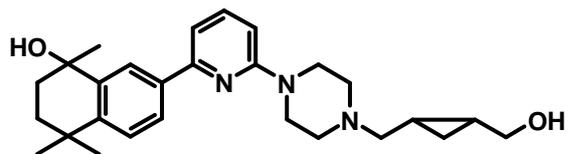
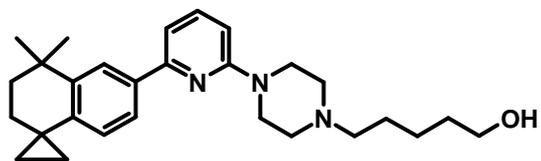
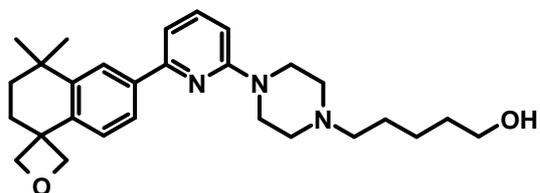
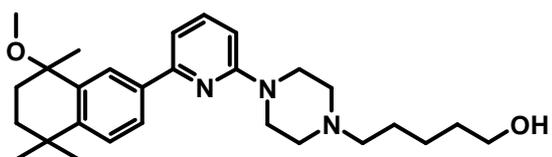
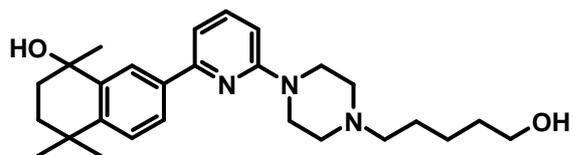
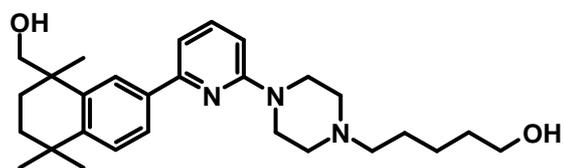
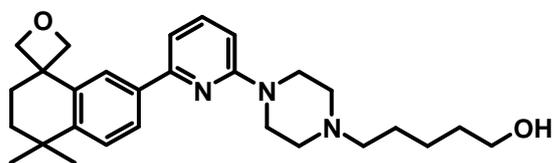
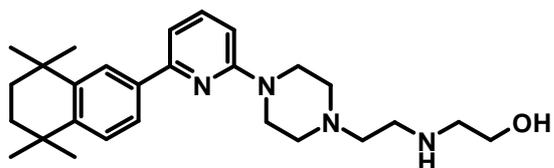
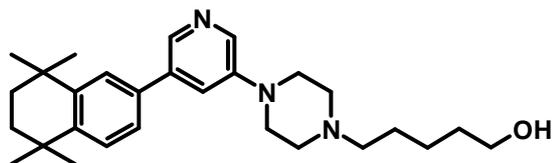
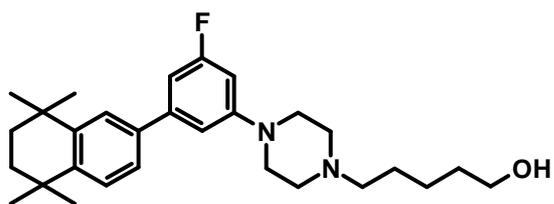


5

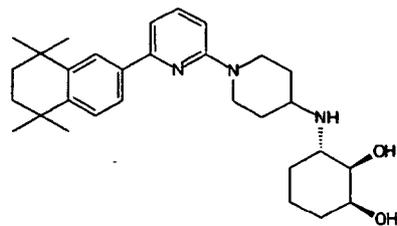
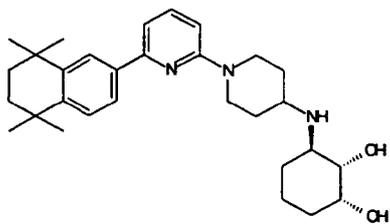
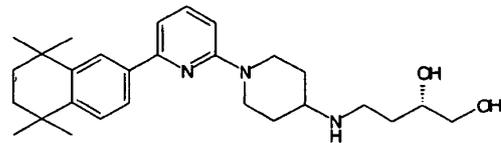
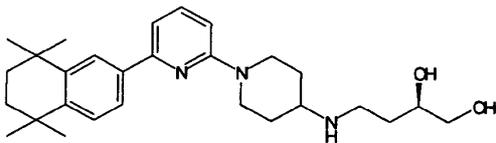
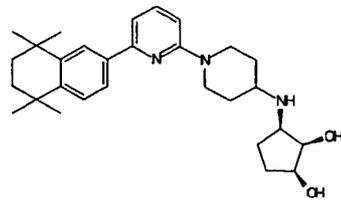
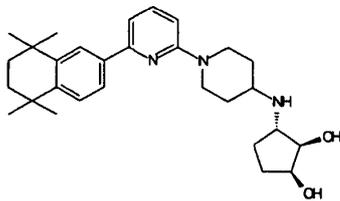
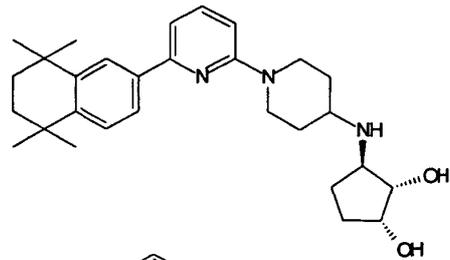
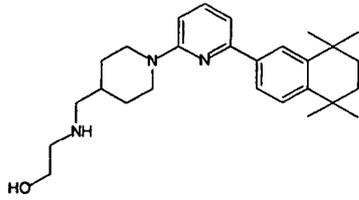
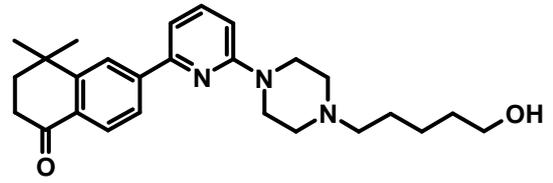
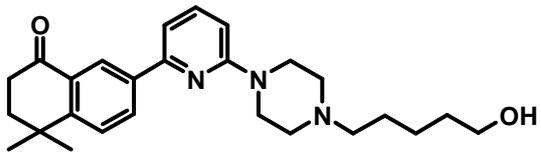


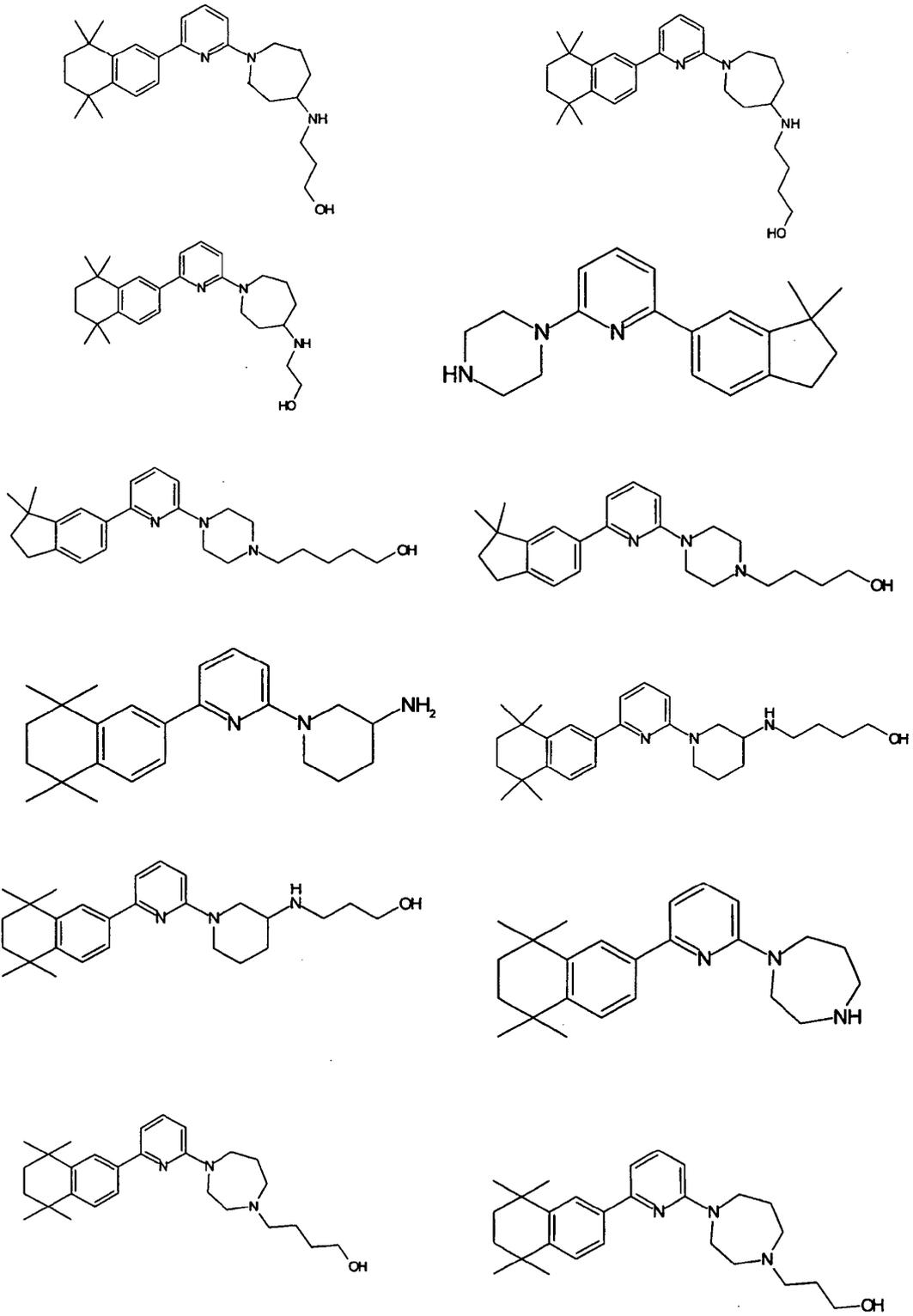


5

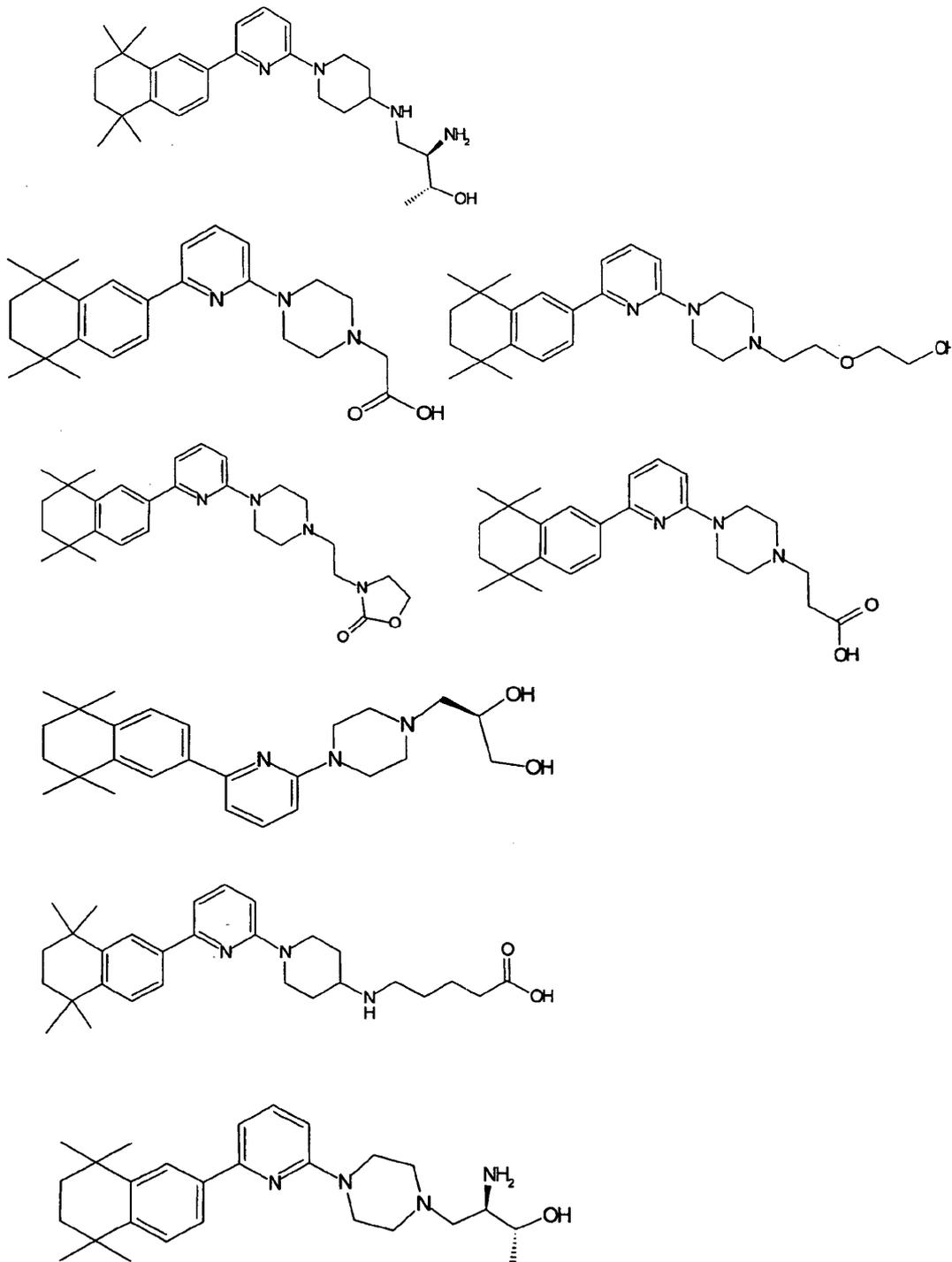


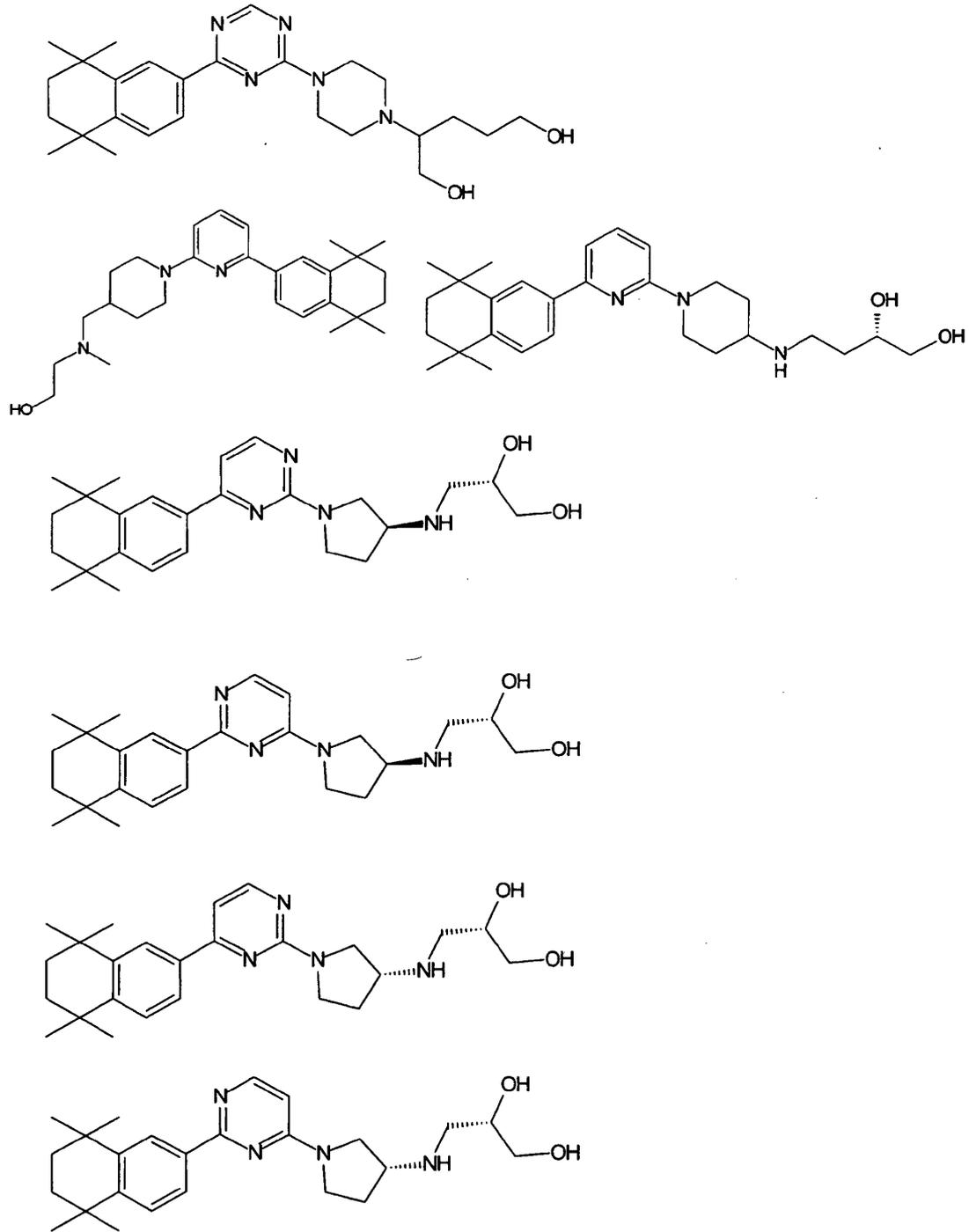
5

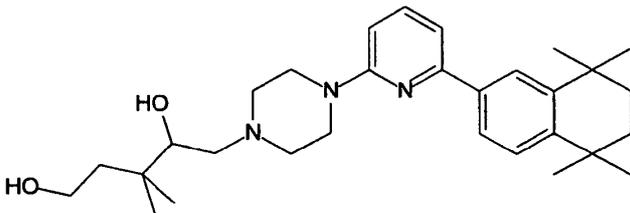
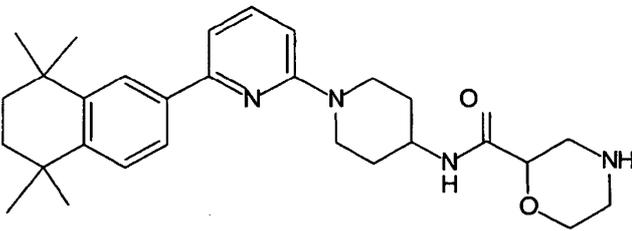
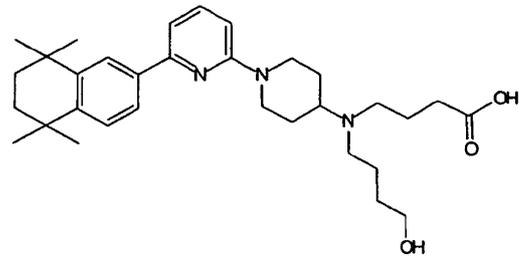
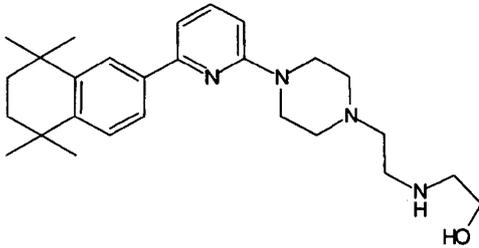
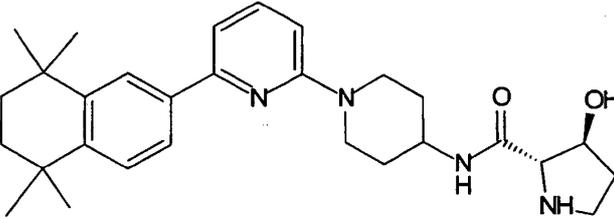
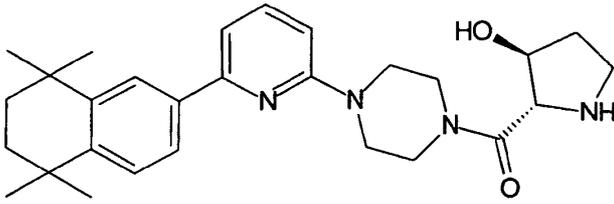


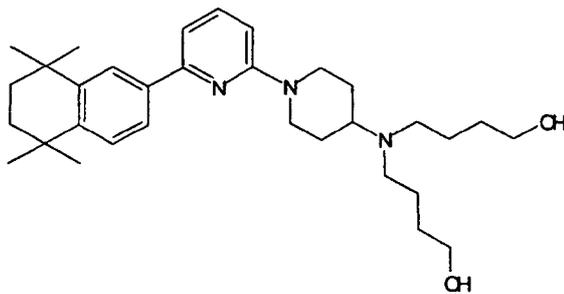
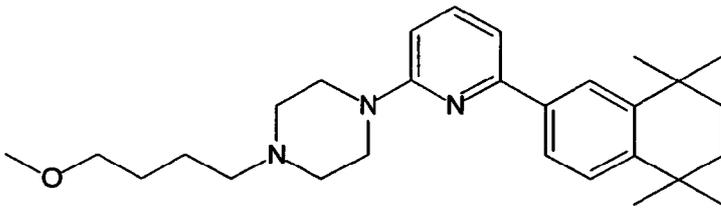
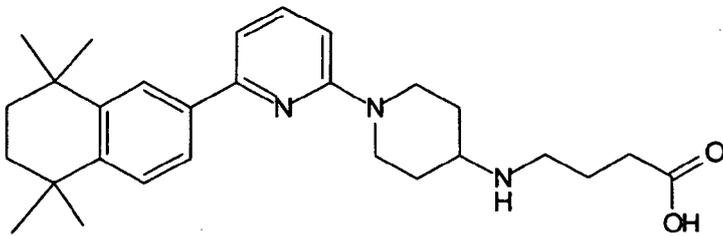
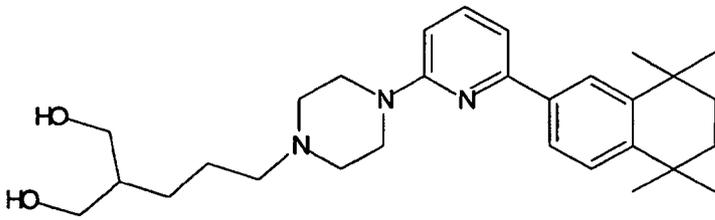
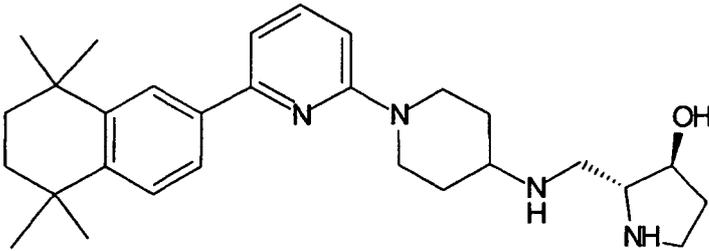
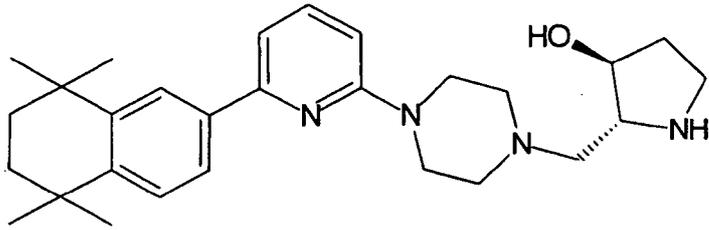


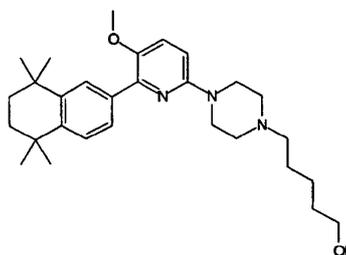
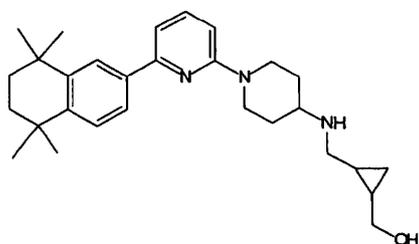
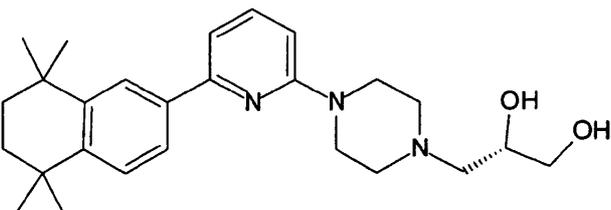
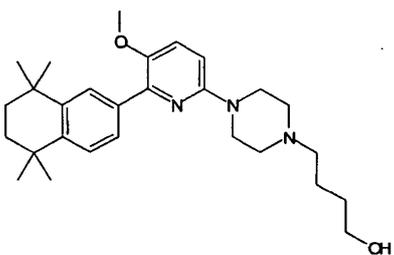
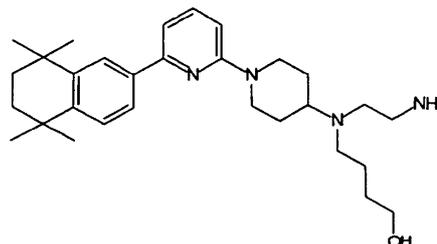
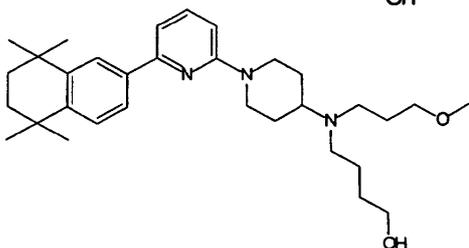
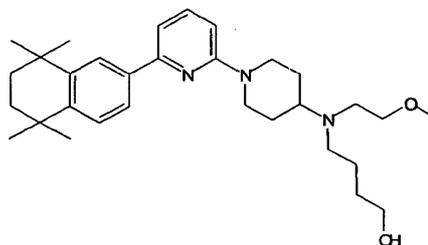
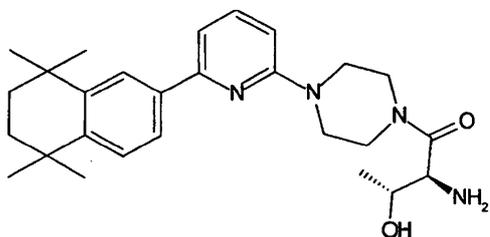
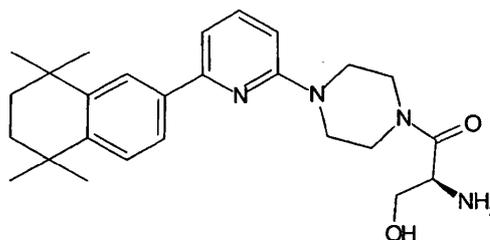
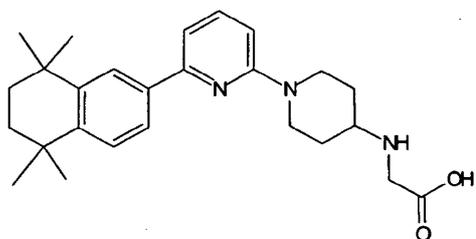
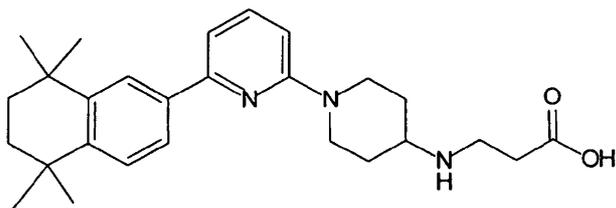


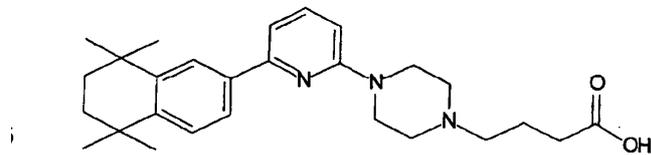
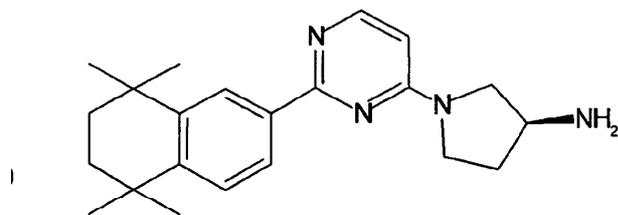
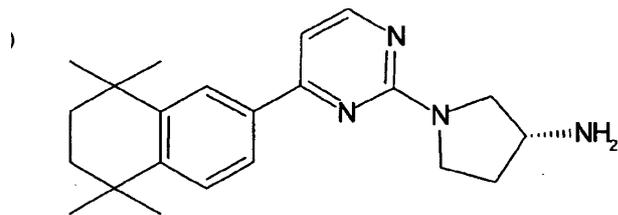
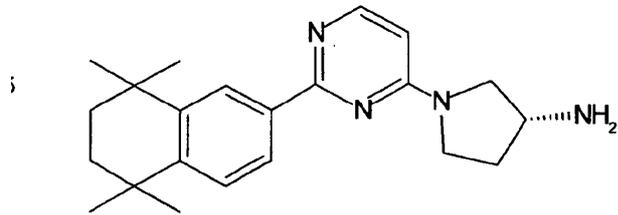
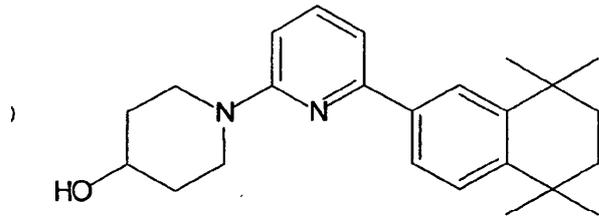
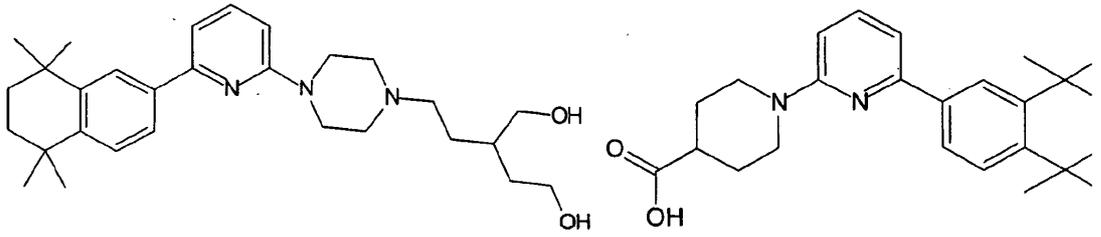


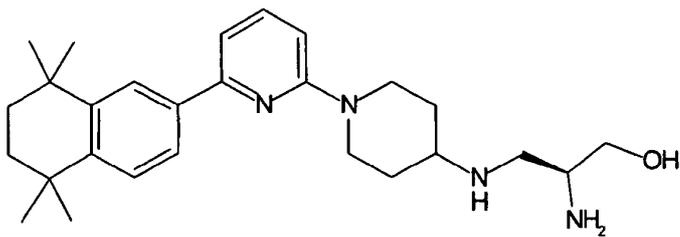
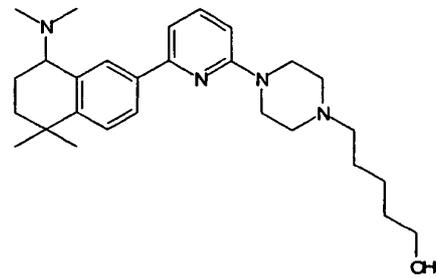
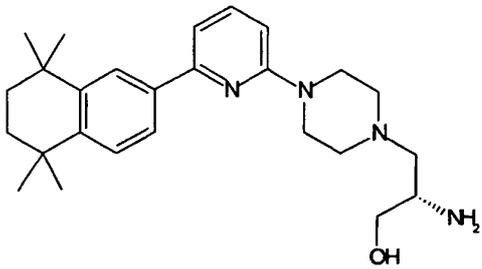
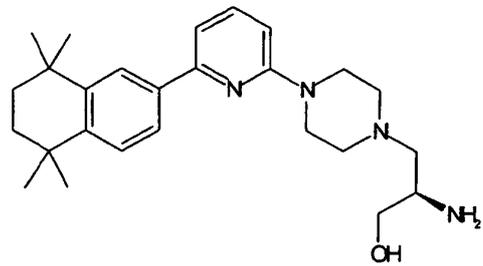
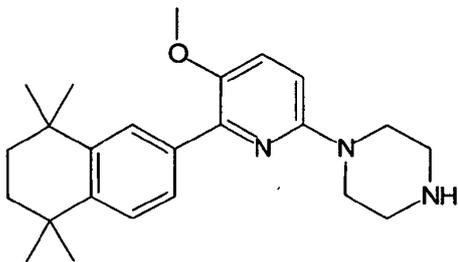
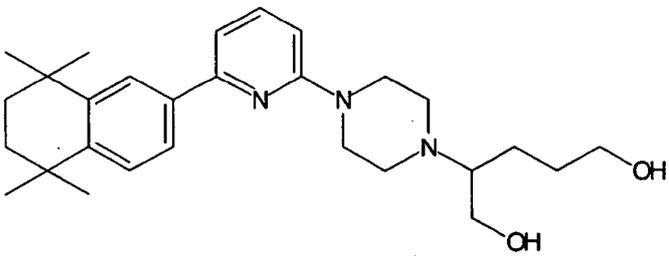
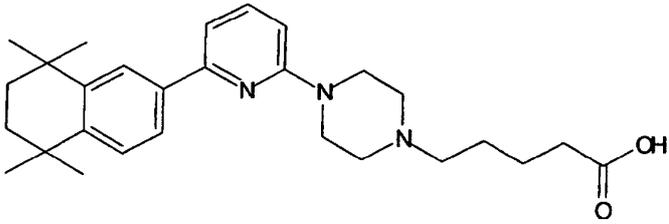
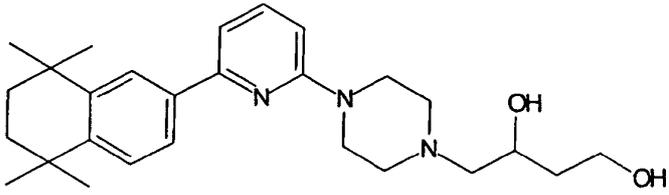


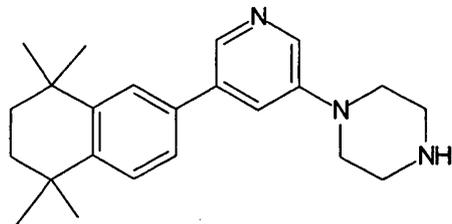
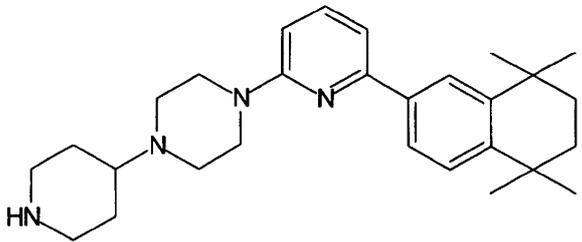
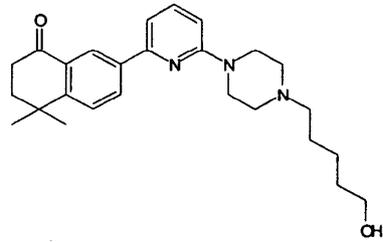
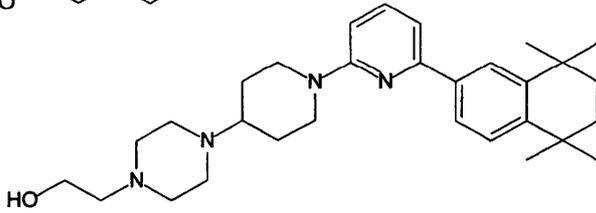
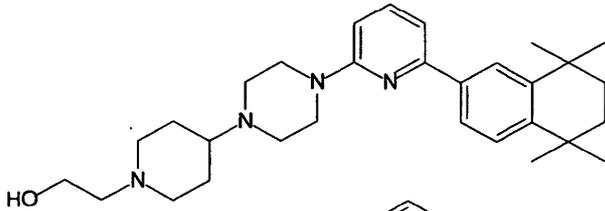
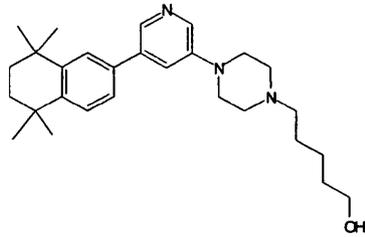
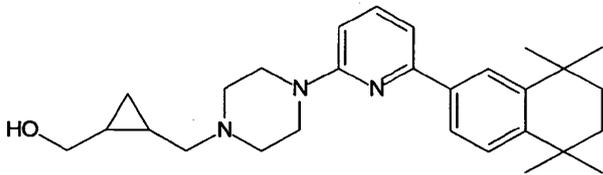
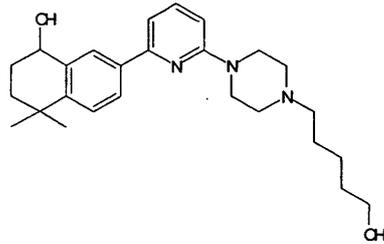
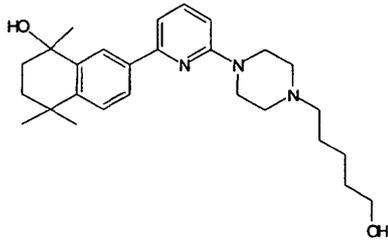
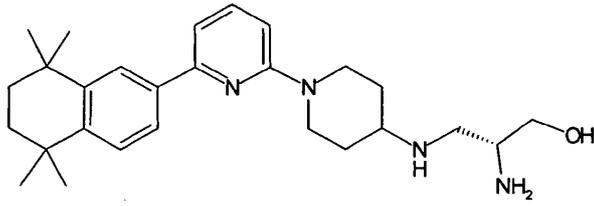


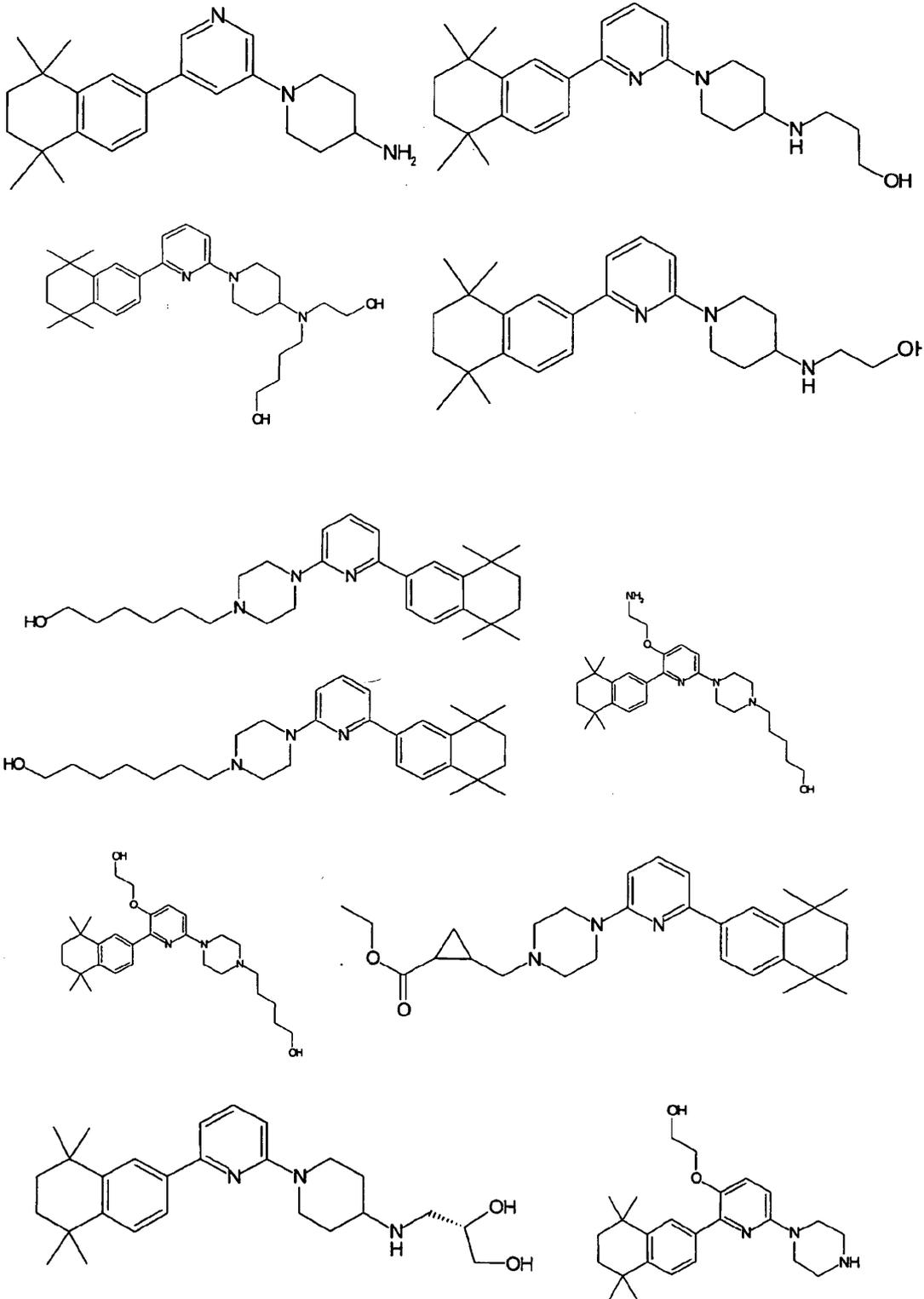


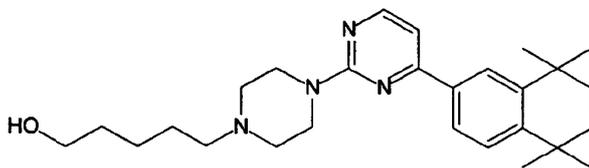
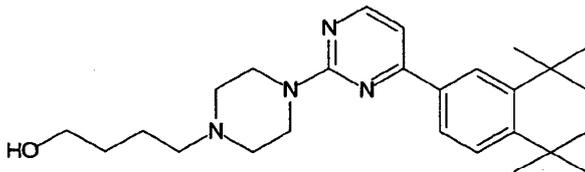
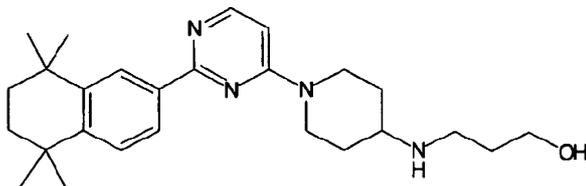
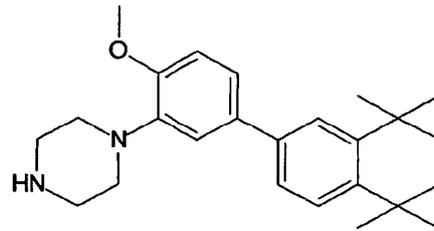
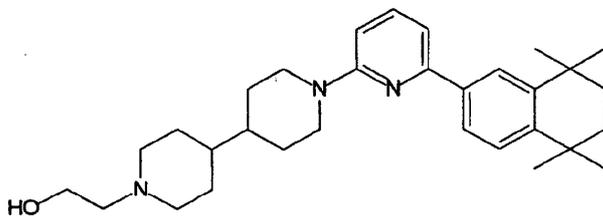
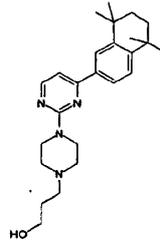
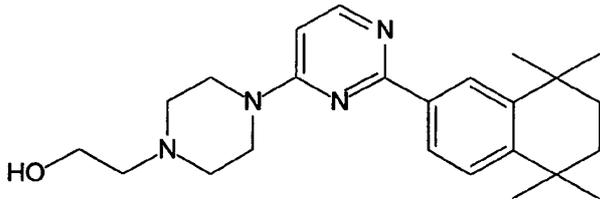
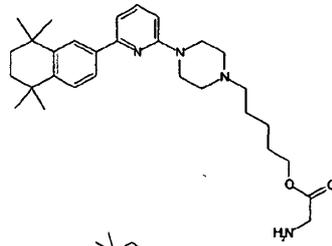
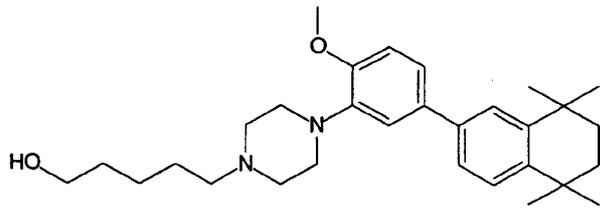


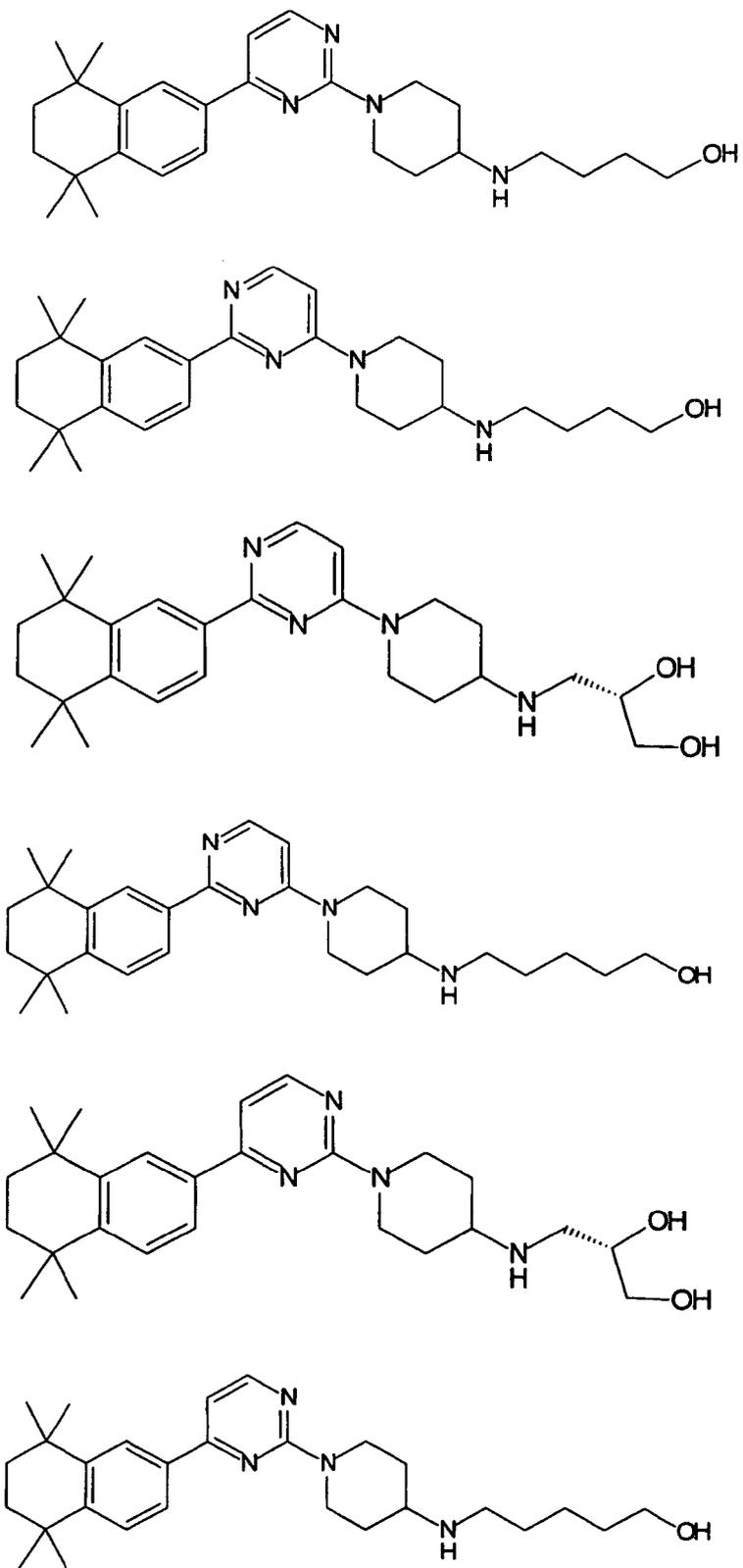


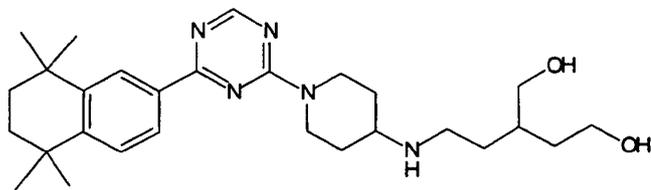
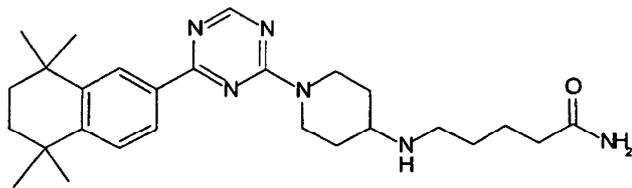
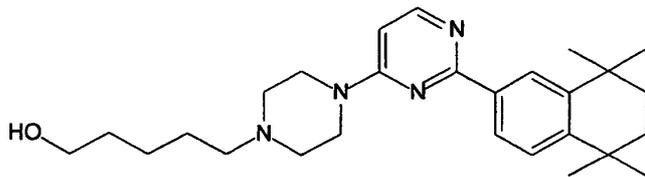
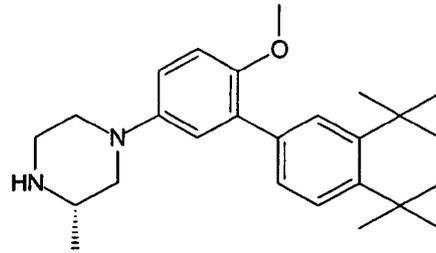
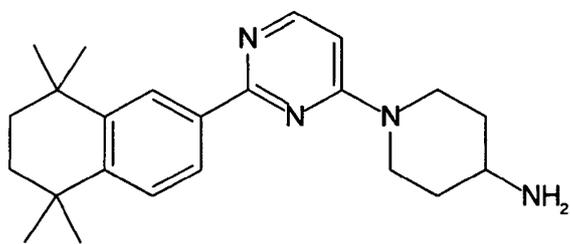
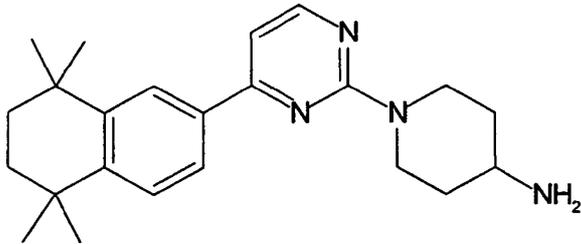
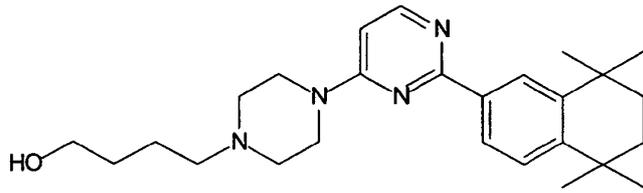


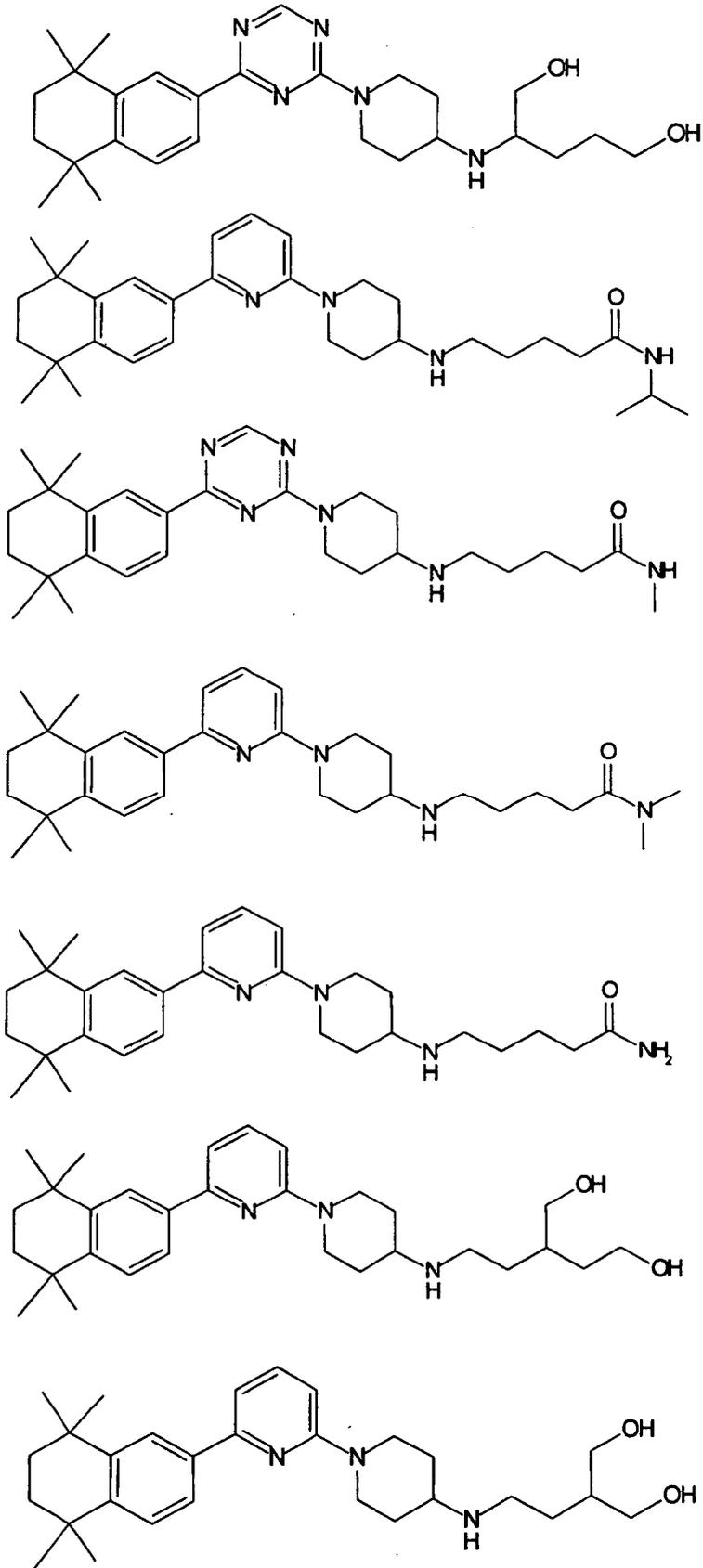


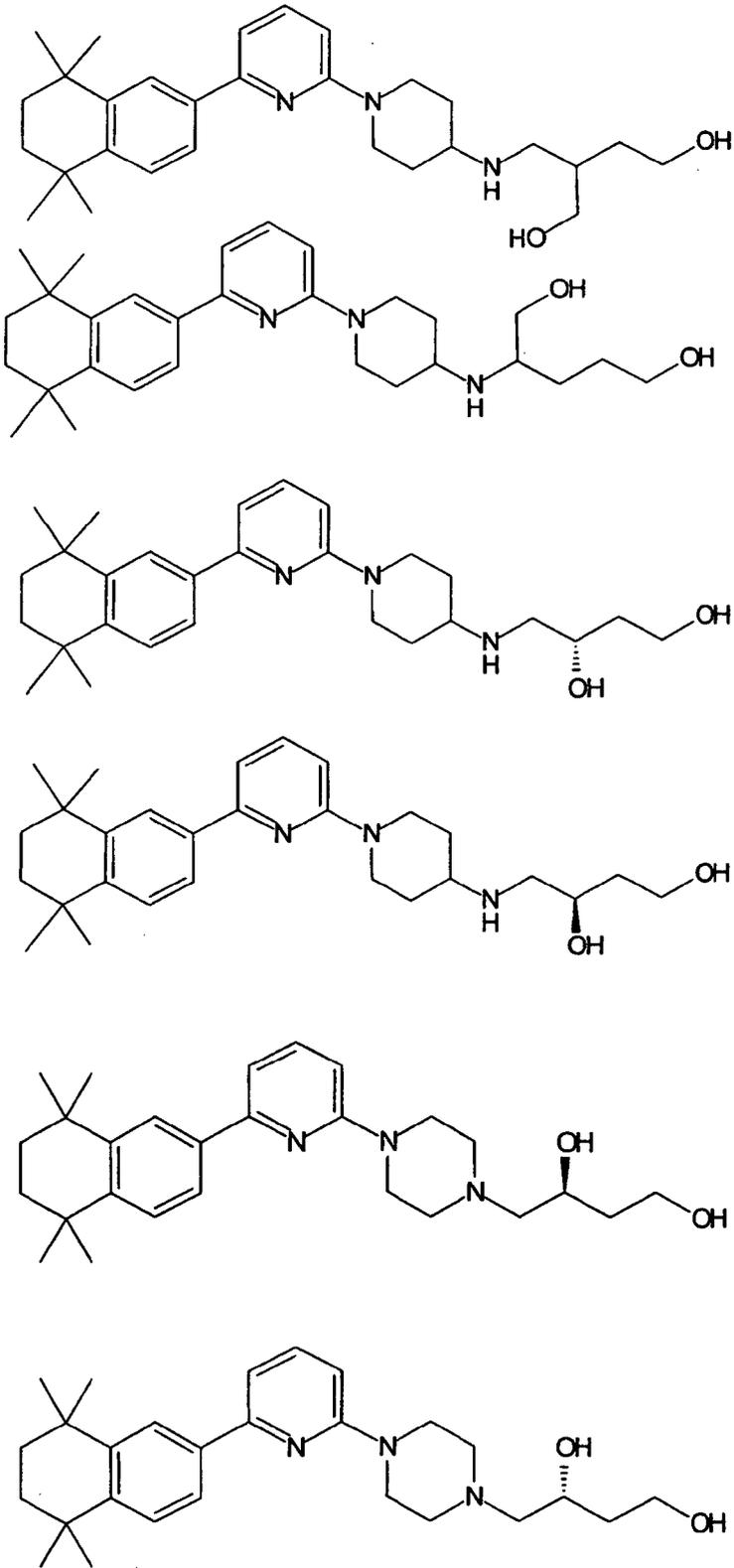


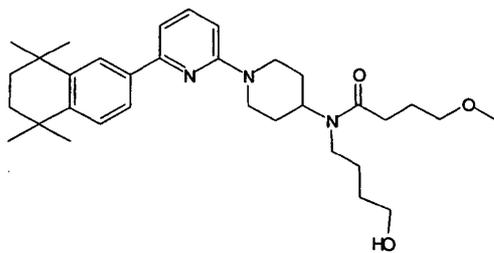
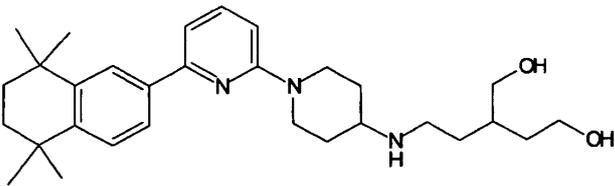
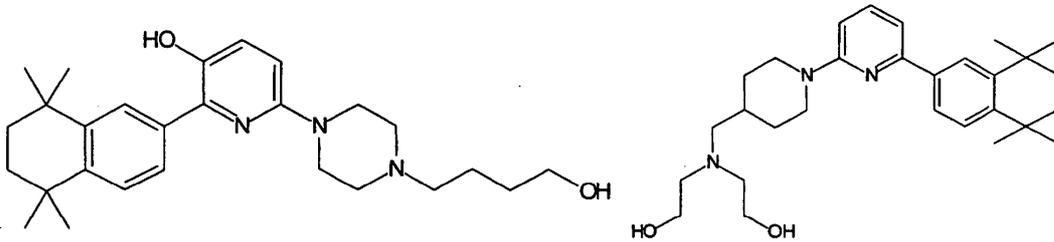
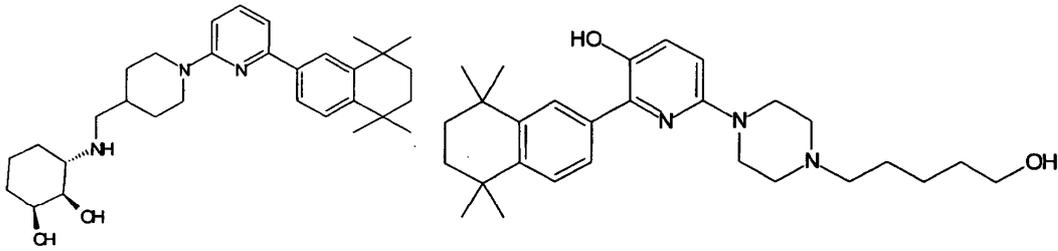
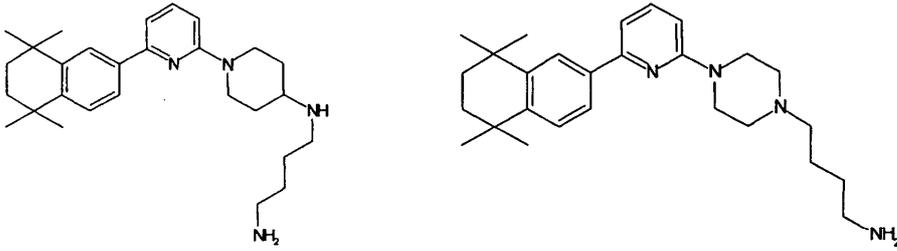
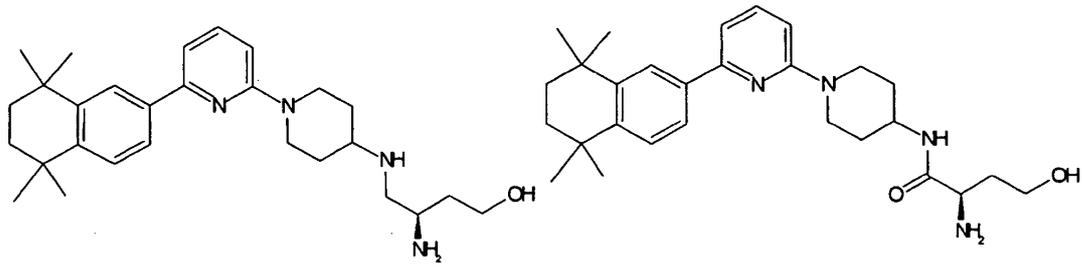


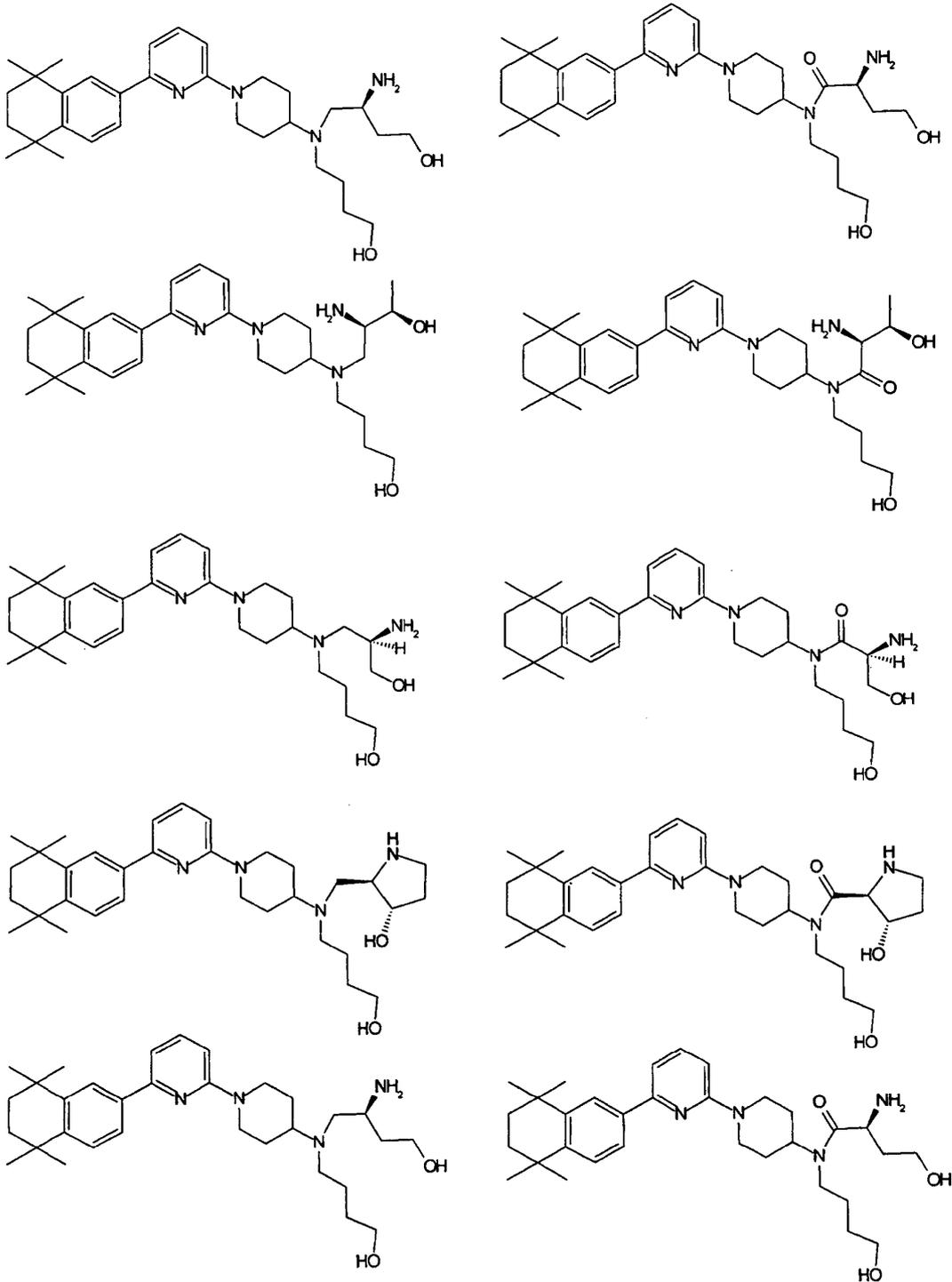












así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 También son objeto de la invención los precursores de los compuestos de fórmula (I), medicamentos que contienen estos compuestos, así como su uso para el tratamiento de enfermedades, como las que se describen para los compuestos de fórmula (I).

Entre los compuestos de fórmula (I) se entiende también los hidratos y solvatos de estos compuestos.

5 El objeto de la invención está constituido también por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por los hidratos y por los solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos, los compuestos de adición de moléculas inertes de disolvente sobre los compuestos que se formen debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

El concepto de "cantidad eficaz" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, el investigador o el médico.

10 Por otra parte, el concepto "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con la de un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

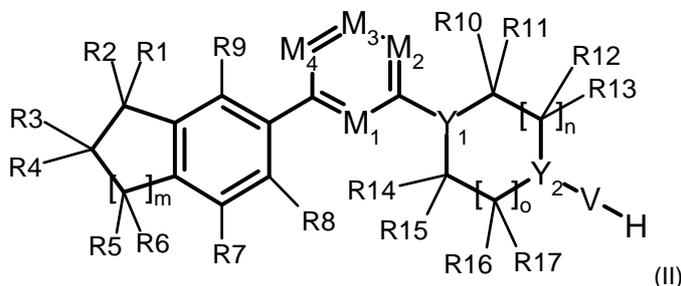
un tratamiento curativo mejorado, la curación, la prevención o la eliminación de una enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos secundarios o incluso la reducción del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

15 El concepto de "cantidad terapéuticamente eficaz" abarca también aquellas cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

El objeto de la invención es también el uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De forma particularmente preferible se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

20 La invención se refiere además a un procedimiento para la fabricación de compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas aquí representadas y los compuestos dados a conocer, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar

(a) un compuesto de fórmula (II)



25 donde  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, M_1, M_2, M_3, M_4, Y_1, Y_2, V, n, m$  y  $o$  tienen el significado aquí indicado,

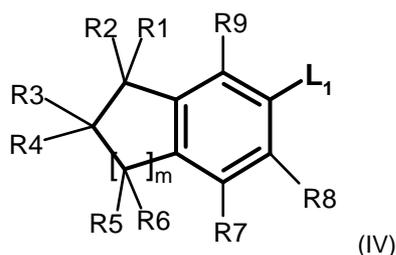
con un compuesto de fórmula (III)



30 donde  $W$  tiene el significado aquí indicado y  $L$  es  $Cl, Br, I$  o un grupo  $OH$  modificado funcionalmente apto para la reacción,

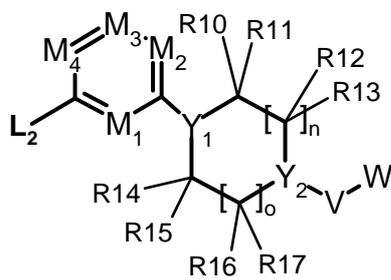
o bien

(b) un compuesto de fórmula (IV)



donde  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$  y  $m$  tienen los significados aquí indicados y  $L_1$  representan  $B(OH)_2$  o  $B(OR)_2$ , en la que  $B(OR)_2$  es un éster alquílico del ácido bórico cíclico o lineal,

reacciona con un compuesto de fórmula (V)



donde  $R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, M_1, M_2, M_3, M_4, Y_1, Y_2, V, W, n,$  y  $o$  tienen los significados aquí indicados y  $L_2$  representa Cl, Br o I,

o bien

(c) se libera a partir de uno de sus derivados funcionales (p. ej. con grupos protectores) mediante el tratamiento con un agente ácido, básico, solvolizante o hidrogenolizante,

y/o se transforma una base o ácido de fórmula (I) en una de sus sales.

La expresión "carbamoil" significa "aminocarboniloxi" y viceversa.

A representa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A representa preferentemente metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferentemente p. ej. trifluorometilo.

A significa de forma muy particularmente preferente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) representa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Ar representa p. ej. fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxi-carbonilamino)-fenilo, también se prefiere 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-

5 dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

10 Het representa, sin tener en cuenta otras sustituciones, p. ej. 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, también se prefiere 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, también se prefiere 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidratados.

20 Sin tener en cuenta otras sustituciones, Het puede representar también 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, también se prefiere 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también se prefiere 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazolilo.

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, aunque también I, de manera especialmente preferente F o Cl.

En el conjunto de la invención se cumple que todos los restos que aparezcan varias veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir que son independientes entre sí.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diversas formas estereoisómeras. La fórmula (I) abarca todas estas formas.

Por consiguiente, constituyen el objeto de la invención, en particular aquellos compuestos de fórmula (I) y su uso, en los cuales al menos uno de los restos citados tiene uno de los significados preferentes citados anteriormente.

40 Los compuestos de fórmula (I) y también los productos de partida para su obtención se preparan usualmente según métodos conocidos, como los que han sido descritos en la bibliografía (por ejemplo en las obras de referencia como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y concretamente, bajo condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso pueden emplearse también variantes en sí conocidas, que no han sido citadas con mayor detalle.

45 Por regla general, los compuestos de partida de las fórmulas (II), (III), (IV) y (V) son conocidos. Éstos son nuevos, pero se pueden preparar según métodos conocidos.

La obtención los compuestos de fórmula (I) se realiza por regla general en presencia de un agente captador de ácido, preferentemente una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilanimina, piridina o quinolina.

50 También puede resultar favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente potasio, sodio, calcio o cesio.

El tiempo de reacción se encuentra comprendido, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida, aproximadamente, entre -30°C y 140°C, normalmente entre -10°C y 90°C, en particular entre unos 0°C y unos 70°C.

5 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc-butanol; éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglimo); cetonas tales como la acetona o la butanona; amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida o la dimetilformamida (DMF); nitrilos tal como el acetonitrilo; sulfóxidos tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenzoceno; ésteres tales como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados.

En particular se prefiere acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

15 Además, los grupos amino libres se pueden acilar de la forma habitual con un cloruro o anhídrido de ácido o se pueden alquilar con un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, preferentemente en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre -60 y +30°.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener también, liberándolos de sus derivados funcionales (p. ej. con grupos protectores) mediante solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

20 Las sustancias de partida preferidas para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellas que en lugar de uno o varios grupos amino o hidroxilo libres contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, preferentemente aquellos que en lugar de un átomo de H que está unido con un átomo de N llevan un grupo protector de amino, p. ej. aquellos que se corresponden con la fórmula (I), pero en lugar de un grupo NH<sub>2</sub> contienen un grupo NHR' (en el que R' representa un grupo protector de amino, p. ej. BOC o CBZ).

25 Además, se prefieren sustancias de partida que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo llevan un grupo protector de hidroxilo, p. ej. aquellos que se corresponden con la fórmula (I), pero en lugar de un grupo hidroxialquilo contienen un grupo R''O-alquilo (en el que R'' representa un grupo protector de hidroxilo).

30 Se puede tratar también de varios - iguales o diferentes- grupos amino y/o hidroxilo protegidos en la molécula de la sustancia de partida. En el caso que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, en muchos casos se pueden disociar selectivamente.

El término "grupo protector de amino" es ampliamente conocido y se refiere a los grupos capaces de proteger (bloquear) a un grupo amino frente a transformaciones químicas, pero que pueden eliminarse fácilmente después de llevar a cabo la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Algunos grupos típicos de este tipo son en particular los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción (o serie de reacciones) deseadas, por lo demás su tipo y tamaño no son críticos, si bien se prefieren aquellos con 1 a 20 átomos de C, y en particular aquellos con 1 a 8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" debe comprenderse en el sentido más amplio posible en relación con los presentes procedimientos. Comprende los grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en especial los grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, sobre todo aralcoxicarbonilo. Algunos ejemplos de este tipo de grupos acilo son los alcanoilos, como el acetilo, el propionilo, el butirilo; los aralcanoilos, como el fenilacetilo; los aroilos, como el benzoilo o el toluilo; los ariloxialcanoilos, como POA; los alcóxicarbonilos, como el metoxicarbonilo, el etoxicarbonilo, el 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; los aralquioxicarbonilos, como el CBZ ("carbobenzoxi"), el 4-metoxibenciloxicarbonilo, el FMOC; los arilsulfonilos, como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino preferidos son el BOC y el Mtr, así como CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo protector de hidroxilo" también es ampliamente conocido y se refiere a los grupos capaces de proteger a un grupo hidroxilo frente a transformaciones químicas, pero que pueden eliminarse fácilmente después de llevar a cabo la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Son típicos para tales grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos citados arriba, aunque también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crítico, ya que se elimina tras la reacción o serie de reacciones químicas deseadas, siendo preferentes los grupos con 1 a 20, en particular 1 a 10 átomos de C. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo, entre otros, terc-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, terc-butilo y acetilo, prefiriéndose en particular bencilo y terc-butilo. Los grupos COOH del ácido asparagínico y el ácido glutámico se protegen preferentemente en forma de éster terc-butílico (p. ej. Asp(OBut)).

La liberación de los compuestos de fórmula (I) a partir de sus derivados funcionales puede efectuarse – dependiendo del grupo protector utilizado – por ejemplo, convenientemente con ácidos fuertes, como ATF o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como el ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos, como el ácido bencensulfónico o el ácido p-toluensulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre resulta necesaria. Como disolvente inerte pueden utilizarse preferentemente ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, al igual que alcoholes, como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Pueden utilizarse igualmente mezclas de estos disolventes. ATF se emplea preferentemente en exceso, sin adición de otro disolvente, el ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en relación 9:1. Las temperaturas de reacción convenientes para la disociación se sitúan aproximadamente entre 0° y 50°, y preferentemente se trabaja entre 15° y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden disociarse p. ej. preferentemente con ATF en diclorometano o con HCl aproximadamente 3 a 5N en dioxano a una temperatura de 15- 30°, el grupo FMOC con una solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF aproximadamente de 5 al 50% a una temperatura entre 15 y 30°.

Los grupos protectores que pueden eliminarse mediante hidrogenólisis (por ejemplo, CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, mediante un tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metales nobles, como paladio, convenientemente sobre un soporte como carbono). Como disolvente pueden utilizarse los antes mencionados, en particular alcoholes como por ejemplo el metanol o el etanol, o éteres como THF. Por regla general, la hidrogenólisis se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0° y 100° y a presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, y preferentemente a temperaturas entre 20° y 30°, y a presiones entre 1 y 10 bar. En la hidrogenólisis del grupo CBZ se obtienen buenos resultados, por ejemplo con una solución de Pd/C en metanol o THF del 5% al 10% o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20°-30°.

#### 25 Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos citados según la invención pueden emplearse en sus formas no salinas definitivas. Por otro lado la presente invención abarca también el empleo de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente compatibles, que pueden derivarse de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y de diversas bases orgánicas e inorgánicas según las formas de proceder conocidas en el ramo. Las formas salinas farmacéuticamente compatibles de los compuestos de fórmula (I) se preparan en su mayor parte de manera convencional. En cuanto el compuesto de fórmula (I) contenga un grupo de ácido carboxílico, podrá formarse una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos, entre los cuales se encuentran el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; los hidróxidos de los metales alcalinotérreos tales como el hidróxido de bario y el hidróxido de calcio; los alcoholatos de los metales alcalinos, por ejemplo el etanolato de potasio y el propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas tales como la piperidina, la dietanolamina y la N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula (I) pertenecen igualmente a este grupo. En el caso de determinados compuestos de fórmula (I) pueden formarse las sales de adición de ácido mediante el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente compatibles, por ejemplo los haluros de hidrógeno tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, con otros ácidos minerales y con sus sales correspondientes tales como el sulfato, el nitrato o el fosfato y similares, así como los sulfonatos de alquilo y de monoarilo tales como el etansulfonato, el toluensulfonato y el bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como el acetato, el trifluoroacetato, el tartrato, el maleato, el succinato, el citrato, el benzoato, el salicilato, el ascorbato y similares. Por lo tanto pertenecen a las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles de los compuestos de fórmula (I) las siguientes: el acetato, el adipato, el alginato, el arginato, el aspartato, el benzoato, el bencensulfonato (besilato), el bisulfato, el bisulfito, el bromuro, el butirato, el alcanforato, el alcanforsulfonato, el caprilato, el cloruro, el clorobenzoato, el citrato, el ciclopentanpropionato, el digluconato, el dihidrogenofosfato, el dinitrobenzoato, el dodecilsulfato, el etansulfonato, el fumarato, el galacterato (procedente del ácido múcico), el galacturonato, el glucoheptanoato, el gluconato, el glutamato, el glicerofosfato, el hemisuccinato, el hemisulfato, el heptanoato, el hexanoato, el hipurato, el hidrocloreuro, el hidrobromuro, el hidroyoduro, el 2-hidroxi-etanosulfonato, el yoduro, el isetionato, el isobutirato, el lactato, el lactobionato, el malato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metafosfato, el metansulfonato, el metilbenzoato, el monohidrogenofosfato, el 2-naftalinsulfonato, el nicotinato, el nitrato, el oxalato, el oleato, el pamoato, el pectinato, el persulfato, el fenilacetato, el 3-fenilpropionato, el fosfato, el fosfonato, el ftalato, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

De igual modo, a las sales con bases de los compuestos según la invención pertenecen las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas(III), ferrosas(II), de litio, de magnesio, mangánicas(III), manganosas(II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación. Entre las sales citadas anteriormente se prefieren el amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y de potasio, así como las sales de

metales alcalinotérreos de calcio y de magnesio. A las sales de los compuestos de fórmula I, que se derivan de las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente compatibles pertenecen las sales de las aminas primarias, secundarias y terciarias, las aminas sustituidas, entre las cuales se encuentran también las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas así como las resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo la arginina, la betaína, la cafeína, la cloroprocaína, la colina, la N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), la diciclohexilamina, la dietanolamina, la dietilamina, el 2-dietilaminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, la N-etilmorfolina, la N-etilpiperidina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la hidrabamina, la iso-propilamina, la lidocaína, la lisina, la meglumina, la N-metil-D-glucamina, la morfolina, la piperazina, la piperidina, las resinas poliamínicas, la procaína, la purina, la teobromina, la trietanolamina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina así como la tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Los compuestos de la presente invención, que contengan grupos nitrogenados básicos, pueden cuaternizarse con agentes tales como los halogenuros de alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo con el cloruro, el bromuro y el yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de terc-butilo, los sulfatos de dialquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; los halogenuros de alquilo (con 10 a 18 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro, el bromuro y el yoduro de decilo, de dodecilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; así como los halogenuros de aril-alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro de bencilo y el bromuro de fenetilo. Con estas sales pueden prepararse compuestos, según la invención, tanto solubles en agua como también solubles en aceite.

A las sales farmacéuticas citadas anteriormente, que son preferentes, pertenecen el acetato, el trifluoracetato, el besilato, el citrato, el fumarato, el gluconato, el hemisuccinato, el hipurato, el hidrocloreto, el hidrobromuro, el isetionato, el mandelato, la meglumina, el nitrato, el oleato, el fosfonato, el pivalato, el fosfato, el estearato, el sulfato, el sulfosalicilato, el tartrato, el tiomalato, el tosilato y la trometamina, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Se prefieren en particular el hidrocloreto, el dihidrocloreto, el hidrobromuro, el maleato, el mesilato, el fosfato, el sulfato y el succinato.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula (I) se preparan poniéndose en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo cual se obtiene la sal de la manera usual. La base libre puede regenerarse mediante la puesta en contacto de la forma salina con una base y el aislamiento de la base libre de la manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de las correspondientes formas salinas en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se ha citado, se forman las sales de adición de base farmacéuticamente compatibles de los compuestos de fórmula (I), con metales o con aminas tales como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o con las aminas orgánicas. Los metales preferentes son el sodio, el potasio, el magnesio y el calcio. Las aminas orgánicas preferentes son la N,N'-dibenciletildiamina, la cloroprocaína, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metil-D-glucamina y la procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos, según la invención, se preparan poniéndose en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con lo cual se forma la sal de manera usual. Puede regenerarse el ácido libre mediante la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y el aislamiento del ácido libre de la manera usual. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas ácidas libres.

Cuando un compuesto según la invención contenga más de un grupo que pueda formar tales sales farmacéuticamente compatibles, la invención abarcará también sales múltiples. A las formas salinas múltiples típicas pertenecen, por ejemplo, el bitartrato, el diacetato, el difumarato, la dimeglumina, el difosfato, el disodio y el trihidrocloreto, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

En lo que se refiere a lo dicho anteriormente se observa que debe entenderse por el concepto de "sal farmacéuticamente compatible" en el presente contexto, un principio activo que contenga un compuesto de fórmula (I) en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma salina proporcione al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del principio activo o en comparación con cualquier otra forma salina del principio activo que hubiera sido empleada con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente compatible del principio activo podrá proporcionar a este principio activo en primer lugar una propiedad farmacocinética deseada, de la cual no disponía anteriormente, e incluso puede influir positivamente en el cuerpo en relación a la farmacodinámica de este principio activo en lo que se refiere a su actividad terapéutica.

También son objeto de la invención los medicamentos que comprenden uno o varios compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas aquí representadas y los compuestos dados a conocer, no excluyéndose los compuestos de fórmula (I) en los que (a) V está ausente y (b) es  $W = C(O)-CH_2-Het$ , así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 También son objeto de la invención los medicamentos que comprenden uno o varios compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas aquí representadas y los compuestos dados a conocer, no excluyéndose los compuestos de la fórmula (I) en los que (a) V está ausente y (b) es  $W = C(O)-CH_2-Het$ , así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de enfermedades, que puedan estar influidas por la inhibición de Sph-quinasa 1 mediante los compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización representadas aquí y los compuestos dados a conocer. Se debe incluir el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las dolencias mencionadas anteriormente.

15 En una forma de realización preferida, también son objeto de la invención los medicamentos reivindicados que comprenden uno o varios compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas aquí representadas y los compuestos dados a conocer, excluyéndose los compuestos de fórmula (I) en los que (a) V está ausente y (b) es  $W = C(O)-CH_2-Het$ , así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

20 En una forma de realización preferida, también son objeto de la invención los medicamentos que comprenden uno o varios compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas aquí representadas y los compuestos dados a conocer, excluyéndose los compuestos de la fórmula (I) en los que (a) V está ausente y (b) es  $W = C(O)-CH_2-Het$ , así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de enfermedades, que puedan estar influidas por la inhibición de Sph-quinasa 1 mediante los compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización representadas aquí y los compuestos dados a conocer. Se debe incluir el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las dolencias mencionadas anteriormente.

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que contengan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 g, de manera preferente entre 1 mg y 700 mg, de manera especialmente preferente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto según la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, de la vía de administración y de la edad, del peso y del estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contengan cantidades predeterminadas de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de las unidades de dosificación preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma, de un principio activo. De igual modo pueden prepararse tales formulaciones farmacéuticas con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

40 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración a través de cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (con inclusión de la vía bucal o bien de la vía sublingual), la vía rectal, la vía nasal, la vía tópica (con inclusión de la vía bucal, de la vía sublingual o de la vía transdérmica), la vía vaginal o la vía parenteral (con inclusión de la vía subcutánea, de la vía intramuscular, de la vía intravenosa o de la vía intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse según todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, combinándose, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o con el o los coadyuvantes.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; en forma de polvo o de granulado; en forma de soluciones o de suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; en espumas comestibles o en alimentos en forma de espuma; o como emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

50 De este modo se puede combinar, por ejemplo en la administración oral en forma de un comprimidos o cápsula, el componente activo con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente compatible, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño de finura adecuada y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, como por ejemplo con un hidrato de carbono comestible como por ejemplo el almidón o el manitol. De igual modo pueden estar presentes un producto mejorador del sabor, un agente conservante, un agente dispersante y un colorante.

Las cápsulas se preparan mediante la preparación de una mezcla en polvo tal como se ha descrito anteriormente y su envasado en fundas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse a la mezcla en polvo como paso previo al proceso

de envasado agentes para mejorar el deslizamiento y lubricantes tales como por ejemplo el ácido silícico altamente dispersado, el talco, el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el polietilenglicol en forma sólida. De igual modo puede añadirse un agente de desintegración o un solubilizante tal como, por ejemplo, el agar-agar, el carbonato de calcio o el carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingestión de la cápsula.

De igual modo, pueden incorporarse también en la mezcla, cuando esto sea deseable o necesario, agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los agentes aglutinantes adecuados pertenecen el almidón, la gelatina, los azúcares naturales, tales como por ejemplo la glucosa o la beta-lactosa, los edulcorantes a partir del maíz, las gomas naturales y sintéticas, tales como por ejemplo la acacia, el tragacanto o el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol, las ceras y similares. A los agentes lubricantes empleados en estas formas de dosificación pertenecen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato sódico, el acetato de sodio, el cloruro de sodio, entre otros. A los agentes desintegrantes pertenecen, sin que esto represente ningún tipo de limitación, el almidón, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la goma de xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan preparándose, por ejemplo, una mezcla en polvo, que se granula o que se prensa en seco, añadiéndose un agente lubricante y un agente desintegrante y el conjunto se prensa en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo por mezcla de un compuesto, triturado de manera adecuada, con un agente diluyente o con una base, tal como se ha descrito anteriormente y, dado el caso, con un agente aglutinante, como por ejemplo la carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, con un ralentizador de la disolución, como por ejemplo la parafina, un acelerador de la resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo la bentonita, el caolín o el fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mediante humectación de la misma con un agente aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucilago de acacia o soluciones constituidas por materiales celulósicos o por materiales poliméricos y prensado a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación puede hacerse pasar la mezcla en polvo a través de una máquina comprimidora, formándose grumos de forma irregular, que se rompen en granulados. Los granulados pueden engrasarse mediante la adición de ácido esteárico, de una sal de estearato, de talco o de aceite mineral para impedir una adherencia sobre los moldes de compresión. La mezcla engrasada se prensa entonces para obtener comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte fluido y a continuación pueden prensarse directamente para obtener comprimidos sin la realización de la fase de granulación o la fase de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente o no transparente, constituida por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para poder distinguir entre diversas unidades de dosificación.

Los líquidos orales tales como por ejemplo las soluciones, los jarabes y los elixires pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de tal manera, que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan mediante el empleo de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. De igual modo, pueden añadirse agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, tales como por ejemplo los alcoholes isoestearílicos etoxilados y los polioxietilensorbitoléteres, agentes conservantes, aditivos para mejorar el sabor, tales como por ejemplo la esencia de menta piperita y edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes sintéticos, y similares.

Las formulaciones de las unidades de dosificación para la administración oral pueden incluirse dado el caso en microcápsulas. La formulación puede prepararse también de tal manera que se prolongue o se ralentice la liberación, como por ejemplo mediante el recubrimiento o la incrustación del material en forma de partículas en polímeros, ceras, y similares.

Los compuestos de fórmula (I) así como las sales, los solvatos y los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse también en forma de sistemas de aporte de liposomas, tales como por ejemplo pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, la colesteroína, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) así como las sales, los solvatos y los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse también mediante el empleo de anticuerpos monoclonales como excipientes individuales, acoplados con las moléculas del compuesto. Los compuestos pueden acoplarse también con polímeros solubles como excipientes medicinales orientados a su objetivo. Tales polímeros pueden comprender la polivinilpirrolidona, los copolímeros de pirano, el polihidroxipropilmetacrilamidofenol, el polihidroxietilspartoamidofenol o la polietilenoxidopolilisina, substituida con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que sean adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo el ácido poliláctico, la poliépsilon-caprolactona, el ácido

polihidroxitútrico, los polioctoésteres, los poliacetales, los polidihidroxipiranos, los policianoacrilatos y los copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

5 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración transdérmica, pueden administrarse en forma de emplasto autónomo para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, el principio activo puede aportarse al emplaste, por ejemplo, por medio de iontoforesis, como se ha descrito en general en la publicación *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, nebulizados, aerosoles o aceites.

10 Las formulaciones se aplican en forma de ungüentos o de cremas tópicas para el tratamiento del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo de la boca o de la piel. Cuando se realiza la formulación para formar un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base para cremas parafínica o con una base para cremas miscible con agua. De manera alternativa, el principio activo puede formularse como una crema con una base para cremas de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.

15 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oculares, estando disuelto o suspendido el principio activo en un excipiente adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos bucodispersables, pastillas y enjuagues bucales.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o de enemas.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a una administración nasal, en las que la sustancia excipiente es un producto sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 20 y 500 micras que se administra de la misma forma y manera en la que se toma el tabaco en polvo, es decir, mediante una inhalación rápida a través de la vía nasal de un recipiente con el polvo que se mantiene próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de aerosol nasal o de gotas nasales con un líquido como sustancia excipiente comprenden soluciones del principio activo en agua o en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación comprenden polvos o nebulizados de partículas muy finas que pueden generarse por medio de diversos tipos de expendedores de dosis que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse en forma de pesarios, de tampones, de cremas, de geles, de pastas, de espumas o de formulaciones en forma de aerosol.

35 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral pertenecen las soluciones para inyección acuosas y no acuosas, estériles, que contengan antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que debe ser tratado; así como las suspensiones acuosas y no acuosas, estériles, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes que contengan una dosis individual o que contengan dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado) de tal manera que únicamente se requiera la adición de líquidos excipientes estériles, por ejemplo agua con finalidades de inyección, inmediatamente antes de su utilización. Pueden prepararse las soluciones para inyección y las suspensiones según una receta a partir de polvos estériles, de granulados y de comprimidos.

40 Es evidente que las formulaciones pueden contener, además de los constituyentes citados anteriormente en particular, otros agentes usuales en el ramo con relación al tipo correspondiente de la formulación; de este modo las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener, por ejemplo, productos para mejorar el sabor.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) depende de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiera el tratamiento, así como el grado de gravedad, las características de la formulación así como la vía de administración y, finalmente, es fijada por el médico o por el veterinario que realizan el tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo del carcinoma de intestino grueso o del carcinoma de mama, se encuentra en general en el intervalo comprendido entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de manera especialmente típica, en el intervalo comprendido entre 1 y

50

10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto con un peso de 70 kg la cantidad real por día estaría comprendida, usualmente, entre 70 y 700 mg, pudiéndose administrar esta cantidad como dosis unitaria por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día de tal manera que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad activa de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede suponerse que son adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de los otros estados patológicos citados anteriormente.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas representadas aquí y los compuestos dados a conocer.

En una forma de realización preferida se reivindica una composición farmacéutica como la representada aquí que contiene al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo compuesto por adulterantes, coadyuvantes, aditivos, diluyentes, excipientes fisiológicamente compatibles y/o sustancias farmacéuticamente activas adicionales, aparte de los compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas representadas aquí y los compuestos dados a conocer.

También es objeto de la invención un estuche que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas representadas aquí y los compuestos dados a conocer y/o al menos una composición farmacéutica como la representada aquí y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otra sustancia farmacéuticamente activa aparte de los compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas representadas aquí y los compuestos dados a conocer.

El estuche contiene recipientes adecuados tales como cajitas o envases de cartón, viales individuales, bolsas o ampollas. El estuche puede contener por ejemplo ampollas independientes en las cuales estén presentes respectivamente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o de sus derivados, de sus solvatos, de sus tautómeros y de sus estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad eficaz de otro principio activo medicinal farmacéuticamente empleable en forma disuelta o liofilizada.

#### Aplicación

Los compuestos presentes son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para los seres humanos, para el tratamiento de enfermedades dependientes de la esfingosina quinasa. A estas enfermedades pertenecen la proliferación de las células tumorales, la neoplasia patológica de los vasos (o la angiogénesis), que favorece el crecimiento de los tumores sólidos, la neoplasia de los vasos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares) así como las inflamaciones (la psoriasis, la artritis reumatoide y similares).

La presente invención abarca el empleo de los compuestos de fórmula (I) y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente compatibles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del cáncer. Los carcinomas preferentes para el tratamiento se encuentran en el grupo del carcinoma cerebral, el carcinoma de tracto urogenital, el carcinoma de sistema linfático, el carcinoma de estómago, el carcinoma de laringe y el carcinoma pulmonar. Otro grupo de formas preferentes de cáncer está constituido por la leucemia monocítica, el adenocarcinoma de pulmón, el carcinoma de pulmón microcelular, el cáncer de próstata, el cáncer de intestino, el cáncer de páncreas, el carcinoma de ovario, el cáncer de riñón, el carcinoma de hígado, el glioblastoma y el carcinoma de mama.

De igual modo, queda abarcado el empleo de los compuestos según la invención y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente compatibles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o para la profilaxis de una enfermedad en la que participe la angiogénesis.

Una enfermedad de este tipo, en la que participa la angiogénesis, es una enfermedad ocular, tal como la vascularización de la retina, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares.

El empleo de los compuestos de fórmula (I) y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente compatibles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o para la profilaxis de las enfermedades inflamatorias queda dentro del ámbito de la presente invención. A tales enfermedades inflamatorias pertenecen, por ejemplo, la artritis reumatoide, la psoriasis, la dermatitis por contacto, el tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares.

De igual modo, está abarcado el empleo de los compuestos de fórmula (I) y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente compatibles para la obtención de un medicamento para el tratamiento o para la profilaxis de una

enfermedad o una dolencia en un mamífero, administrando este procedimiento a un mamífero enfermo que requiera un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad correspondiente y puede ser determinada sin gran esfuerzo por el experto en la materia.

- 5 La presente invención también abarca el empleo de compuestos de fórmula (I) y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente compatibles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la vascularización de la retina.

Además de los compuestos de fórmula (I) se pueden usar también sus precursores para el tratamiento de las enfermedades mencionadas.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse a pacientes para el tratamiento del cáncer, en particular de tumores de crecimiento rápido.

- 15 Por lo tanto, el objeto de la invención consiste en el empleo de los compuestos de fórmula I, así como de sus derivados, de sus solvatos, de sus tautómeros y de sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en las cuales tenga un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de las señales de las quinasas.

Así, se prefiere la Sph-quinasa.

- 20 Se prefiere el uso de compuestos de fórmula (I), así como sus derivados, sus solvatos, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que puedan estar influidas por la inhibición de SphK 1 mediante los compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas representadas aquí y los compuestos dados a conocer.

Las enfermedades que se tienen que tratar se seleccionan preferentemente del grupo de las enfermedades hiperproliferativas, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades angiogénicas.

- 25 La enfermedad hiperproliferativa se selecciona preferentemente del grupo del cáncer (enfermedad tumoral), la aterosclerosis, la restenosis, la enfermedad proliferativa de las células mesangiales, la psoriasis.

- 30 La enfermedad tumoral se selecciona preferentemente del grupo del tumor del epitelio plano, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la glándula tiroideas, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe, del pulmón, de la piel, la leucemia monocítica, el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar microcelular, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el carcinoma de mama, la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfática aguda, la leucemia linfática crónica, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin.

- 35 La enfermedad proliferativa de las células del mesangio se selecciona preferentemente del grupo de la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, el síndrome de la microangiopatía trombótica, el rechazo de trasplantes, la glomerulopatía.

- 40 La enfermedad inflamatoria se selecciona preferentemente del grupo de la enfermedad intestinal inflamatoria, la artritis, la aterosclerosis, el asma, las alergias, las enfermedades renales inflamatorias, la esclerosis múltiple, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades dérmicas inflamatorias, las enfermedades periodontales, la psoriasis, la enfermedad inmune mediada por células T.

La enfermedad intestinal inflamatoria se selecciona preferentemente del grupo de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la colitis indeterminada.

- 45 La enfermedad inmunitaria mediada por células T se selecciona preferentemente del grupo de la encefalomiелitis alérgica, la neuritis alérgica, el rechazo de trasplantes, la reacción de injerto contra huésped, la miocarditis, la tiroiditis, la nefritis, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus insulino-dependiente.

La enfermedad artrítica se selecciona preferentemente del grupo de la artritis reumatoide, la osteoartritis, el síndrome de Caplan, el síndrome de Felty, el síndrome de Sjogren, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Still, la condrocalcinosis, la artritis metabólica, la fiebre reumática, la enfermedad de Reiter, el síndrome de Wissler.

La enfermedad renal inflamatoria se selecciona preferentemente del grupo de la glomerulonefritis, la lesión glomerular, el síndrome nefrótico, la nefritis intersticial, la nefritis lúpica, el síndrome de Goodpasture, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis renal, la nefropatía por IgA, la enfermedad glomerular idiopática.

5 La enfermedad dérmica inflamatoria se selecciona preferentemente del grupo de la psoriasis, la dermatitis atópica, la sensibilidad al contacto, el acné.

10 La enfermedad angiogénica se selecciona preferentemente del grupo de la retinopatía diabética, la artritis, la psoriasis, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma, la angiogénesis miocárdica, la neovascularización de placa aterosclerótica, las enfermedades oculares angiogénicas, la neovascularización corooidal, la fibroplastia retrolental, la degeneración macular, el rechazo del trasplante de córnea, la rubeosis del iris, el glaucoma neovascular, el síndrome de Oster Webber.

15 También son objeto de la invención los medicamentos que comprenden uno o varios compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas aquí representadas y los compuestos dados a conocer, no excluyéndose los compuestos de fórmula (I) en los que (a) V está ausente y (b) es  $W = C(O)-CH_2-Het$ , así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de enfermedades, que puedan estar influidas por la inhibición de Sph-quinasa 1 mediante los compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización representadas aquí y los compuestos dados a conocer, seleccionándose la enfermedad a tratar del grupo compuesto por: la enfermedad hiperproliferativa, la enfermedad inflamatoria, la enfermedad angiogénica, la enfermedad fibrótica del pulmón, del riñón, del hígado y del corazón, el cáncer (enfermedad tumoral), la aterosclerosis, la restenosis, la enfermedad proliferativa de las células mesangiales, la psoriasis, el tumor del epitelio plano, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la glándula tiroideas, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe, del pulmón, de la piel, la leucemia monocítica, el adenocarcinoma de pulmón, el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar microcelular, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el carcinoma de mama, la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfática aguda, la leucemia linfática crónica, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, el síndrome de la microangiopatía trombótica, el rechazo de trasplantes, la glomerulopatía, la enfermedad intestinal inflamatoria, la artritis, el asma, las alergias, las enfermedades renales inflamatorias, la esclerosis múltiple, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades dérmicas inflamatorias, las enfermedades periodontales, la enfermedad inmune mediada por células T, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la colitis indeterminada, la encefalomielitis alérgica, la neuritis alérgica, el rechazo de trasplantes, la reacción de injerto contra huésped, la miocarditis, la tiroiditis, la nefritis, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus insulino dependiente, la artritis reumatoide, la osteoartritis, el síndrome de Caplan, el síndrome de Felty, el síndrome de Sjogren, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Still, la condrocalcinosis, la artritis metabólica, la fiebre reumática, la enfermedad de Reiter, el síndrome de Wissler, la glomerulonefritis, la lesión glomerular, el síndrome nefrótico, la nefritis intersticial, la nefritis lúpica, el síndrome de Goodpasture, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis renal, la neuropatía por IgA, la enfermedad glomerular idiopática, la dermatitis atópica, la sensibilidad al contacto, el acné, la retinopatía diabética, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma, la angiogénesis miocárdica, la neovascularización de placa aterosclerótica, las enfermedades oculares angiogénicas, la neovascularización corooidal, la fibroplastia retrolental, la degeneración macular, el rechazo del trasplante de córnea, la rubeosis del iris, el glaucoma neovascular, el síndrome de Oster Webber. Un uso correspondiente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o para la profilaxis de las enfermedades citadas, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades citadas que comprende la administración de uno o de varios compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización representadas aquí y los compuestos dados a conocer, a un paciente con la necesidad de una administración de este tipo queda comprendido con esto.

50 En una forma de realización preferida se reivindican también medicamentos que comprenden uno o varios compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización preferidas aquí representadas y los compuestos dados a conocer, excluyéndose los compuestos de la fórmula (I) en los que (a) V está ausente y (b) es  $W = C(O)-CH_2-Het$ , así como sus sales, derivados, profármacos, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de enfermedades, que puedan estar influidas por la inhibición de Sph-quinasa 1 mediante los compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización representadas aquí y los compuestos dados a conocer, seleccionándose la enfermedad a tratar del grupo compuesto por: la enfermedad hiperproliferativa, la enfermedad inflamatoria, la enfermedad angiogénica, la enfermedad fibrótica del pulmón, del riñón, del hígado y del corazón, el cáncer (enfermedad tumoral), la aterosclerosis, la restenosis, la enfermedad proliferativa de las células mesangiales, la psoriasis, el tumor del epitelio plano, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la glándula tiroideas, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe, del pulmón, de la piel, la leucemia monocítica, el adenocarcinoma de pulmón, el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar microcelular, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el carcinoma de mama, la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfática aguda, la

60

leucemia linfática crónica, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, el síndrome de la microangiopatía trombótica, el rechazo de trasplantes, la glomerulopatía, la enfermedad intestinal inflamatoria, la artritis, el asma, las alergias, las enfermedades renales inflamatorias, la esclerosis múltiple, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades dérmicas inflamatorias, las enfermedades periodontales, la enfermedad inmune mediada por células T, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la colitis indeterminada, la encefalomiелitis alérgica, la neuritis alérgica, el rechazo de trasplantes, la reacción de injerto contra huésped, la miocarditis, la tiroiditis, la nefritis, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus insulino dependiente, la artritis reumatoide, la osteoartritis, el síndrome de Caplan, el síndrome de Felty, el síndrome de Sjogren, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Still, la condrocalcinosis, la artritis metabólica, la fiebre reumática, la enfermedad de Reiter, el síndrome de Wissler, la glomerulonefritis, la lesión glomerular, el síndrome nefrótico, la nefritis intersticial, la nefritis lúpica, el síndrome de Goodpasture, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis renal, la neuropatía de IgA, la enfermedad glomerular idiopática, la dermatitis atópica, la sensibilidad al contacto, el acné, la retinopatía diabética, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma, la angiogénesis miocárdica, la neovascularización de placa aterosclerótica, las enfermedades oculares angiogénicas, la neovascularización coroidal, la fibroplasia retrolental, la degeneración macular, el rechazo del trasplante de córnea, la rubeosis del iris, el glaucoma neovascular, el síndrome de Oster Webber. Se debe considerar un uso correspondiente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o para la profilaxis de las dolencias citadas, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades citadas que comprende la administración de uno o de varios compuestos según la fórmula (I) y las formas de realización representadas aquí y los compuestos dados a conocer, a un paciente con la necesidad de una administración de este tipo.

En una forma de realización preferida, un medicamento de este tipo contiene al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa (agente terapéutico, medicamento, componente).

En otra forma de realización preferida, el medicamento se aplica antes y/o durante y/o tras el tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

Los compuestos dados a conocer de fórmula (I) se pueden administrar con otros agentes terapéuticos (sustancias farmacológicamente activas), incluidos los agentes anticancerígenos. Tal y como se emplea aquí, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administre a pacientes con cáncer con la finalidad del tratamiento contra el cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido aquí se puede aplicar como terapia única o abarca adicionalmente al compuesto según la invención la operación convencional o la terapia de radiación o la quimioterapia. Una quimioterapia de este tipo puede abarcar una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) Agentes antiproliferativos/antineoplásicos/perjudiciales para el ADN y combinaciones de los mismos, como se emplea en la oncología médica, como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucil, busulfán y nitrosourea); antimetabolitos (p.ej. antifolato, como fluoropirimidina, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (p.ej. antraciclina, como la adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y Taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores celulares (por ejemplo todos los ácidos trans-retinoicos, ácidos 13-cis-retinoicos y fenretinida);

(ii) Agentes citostáticos, como anti-estrógenos (p. ej. tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y iodoxifeno), agentes reguladores a la baja del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), anti-andrógenos (p.ej. bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproteronacetato), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo megestrolacetato), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, como finasterida;

(iii) Agentes que inhiben la invasión de células cancerígenas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasas, como marimastat e inhibidores de la función receptora del activador de uroquinasa-plasminógeno);

(iv) Inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo comprendiendo tales inhibidores anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de serina / treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de las tirosina quinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-(3-

morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento procedentes de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento del hepatocito;

5 (v) Agentes antiangiogénicos, como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos que actúan como en las solicitudes de patente internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 dadas a conocer) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo linomid, inhibidores de la función de la integrina- $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  y la angiostatina);

(vi) Agentes de daño vascular, como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

10 (vii) Terapias no codificantes, por ejemplo aquellas que se dirigen contra los objetivos enumerados anteriormente, como ISIS 2503, un anti-Ras no codificante;

15 (viii) Aproximaciones de terapia genética, incluidas por ejemplo las aproximaciones para la sustitución de genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2 modificados, aproximaciones GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug-Therapie), los cuales emplean citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, así como aproximaciones para incrementar la tolerancia de los pacientes frente a la quimioterapia o la radioterapia, como la terapia génica contra la farmacorresistencia múltiple; y

20 (ix) Aproximaciones de inmunoterapia, incluidas por ejemplo aproximaciones ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, aproximaciones para la reducción de la anergia de las células T, aproximaciones para el uso de células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, aproximaciones con el uso de líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y aproximaciones con el uso de anticuerpos anti-idiotípicos.

Se prefieren, aunque no de forma exclusiva, los medicamentos de la Tabla 1 siguiente combinados con los compuestos de fórmula (I).

25

<b>Tabla 1</b>		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazona Altretamina Fosfato de estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aeterna) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexede Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)

Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxycamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Rebecamicina-análogo (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Bleomicina sulfato (Blenoxan) Bleomicinacid Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilón B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tmectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)

Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD -4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Diestilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)

<p>quinasa</p>	<p>Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
<p>Agentes diferentes</p>	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK , Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmifileno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex) PBI-1402 (estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium) SRL-172 (estimulantes de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo anti CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis) ImmunoI™ (irrigación oral de triclosano, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (farmaco para el sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon) Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA) Apomina (potenciador de la</p>

	Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulantes de PKC, GPC Biotech) CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche) Brostallicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazona Altretamina Fosfato de estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aeterna) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicofornicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexede Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilicidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirrubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxycamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Rebecamicina-análogo (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Bleomicina sulfato (Blenoxan) Bleomicinacid Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini)

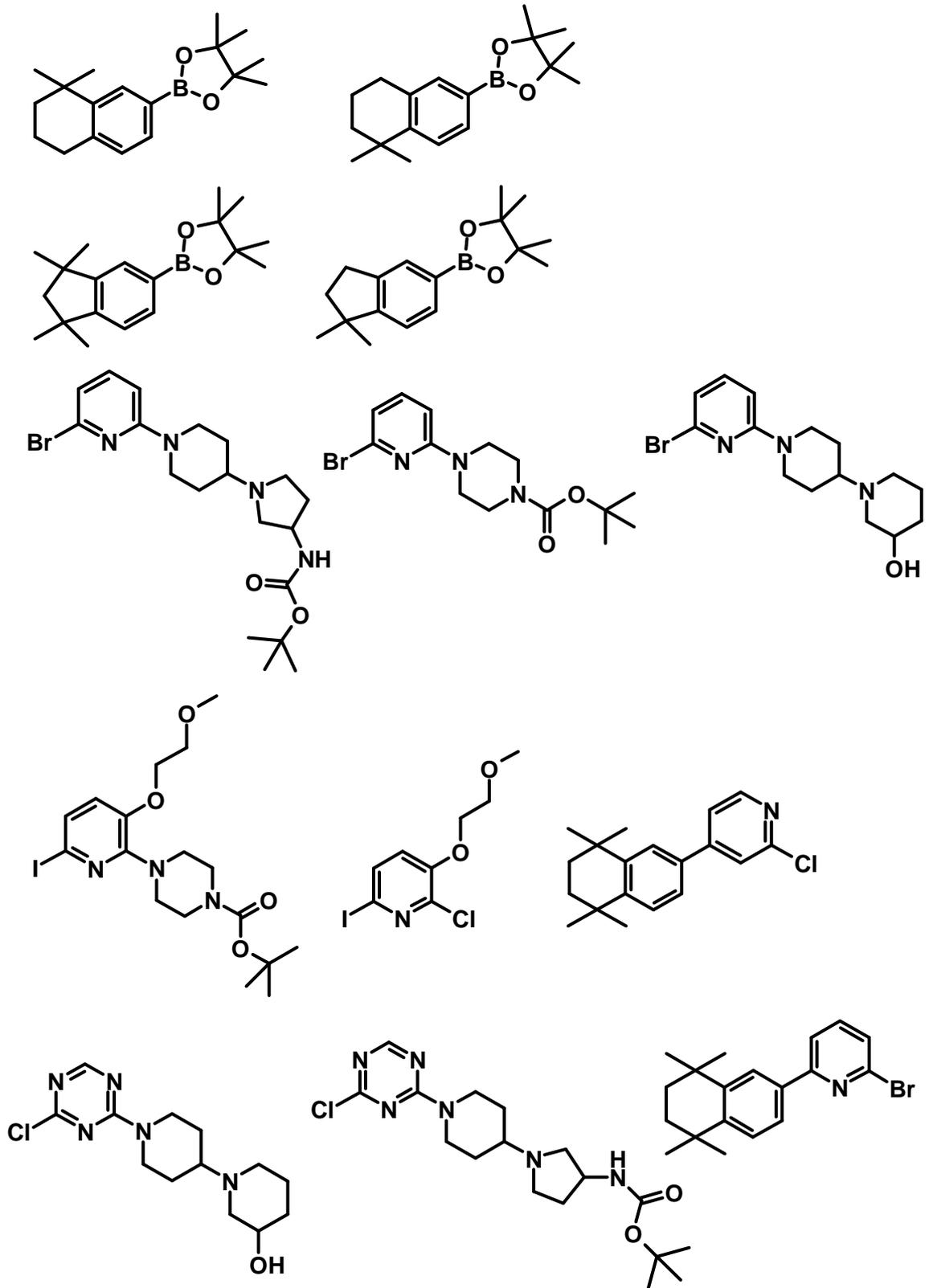
	Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilón B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tinctacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD -4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)

Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchronovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Diestilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes diferentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK , Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2,	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor,

Phytopharm)	Zambon)
CapCell™ (estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic)	R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo)
Efaproxiral (Oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech)
SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpo anti CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)	PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis)
Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (irrigación oral de triclosano, Endo)
CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)
Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium)	Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola)
SRL-172 (estimulantes de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)
Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)
Briostatina-1 (estimulantes de PKC, GPC Biotech)	Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche)
CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)
SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)	Brostallicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	

Un tratamiento común de este tipo se puede conseguir con ayuda de dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos combinados constituyen los compuestos según la invención.

5 La invención se refiere además a compuestos seleccionados del grupo compuesto por:



5

Por eso, incluso sin otras explicaciones, se asume que un especialista puede utilizar la descripción anterior en el alcance más amplio. Por tanto, las formas de realización preferidas se deben interpretar solamente como una revelación descriptiva, en ningún caso limitante de cualquiera de las maneras.

En lo que precede y a continuación se indican todas las temperaturas en °C. En los ejemplos siguientes, el concepto de "procesamiento usual" significa: se elimina, en caso necesario, el disolvente, se añade agua, en caso necesario, se ajusta el valor del pH entre 2 y 10 según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se lava la fase orgánica con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada, dado el caso con agua y solución saturada de NaCl, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra, se concentra por evaporación y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, mediante HPLC preparativo y/o mediante cristalización. Los compuestos purificados se liofilizan, dado el caso.

- 5
- Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por colisión electrónica) M<sup>+</sup>
- FAB (bombardeo con átomos rápidos) (M+H)<sup>+</sup>
- 10 ESI (ionización por electrospray) (M+H)<sup>+</sup>
- APCI-MS (espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) (M+H)<sup>+</sup>

Métodos de HPLC:

Método A:

- 15 Gradiente: 4,2 min
- Flujo: 2 ml/min 99:01 - 0:100 agua + 0,1%(Vol.) ATF : acetonitrilo + 0,1%(Vol.) ATF
- 0,0 a 0,2 min: 99:01
- 0,2 a 3,8 min: 99:01---> 0:100
- 3,8 a 4,2 min: 0:100
- 20 Columna: Chromolith Performance RP18e; longitud 100 mm, diámetro interno 3 mm Longitud de onda: 220 nm

Método B:

- Flujo: 2,75 ml/min 90:10 - 0:100 agua + 0,01%(Vol.) ATF: acetonitrilo + 0,01%(Vol.) ATF
- 0,0 a 3,5 min: 90:10 ---> 0:100
- 3,5 a 4,3 min: 0:100
- 25 Columna: Chromolith SpeedRod RP18e; longitud 50 mm, diámetro interno 4,6 mm Longitud de onda: 220 nm

Método C:

- Flujo: 2,4 ml/min 85:15 - 0:100 agua + 0,05%(Vol.) AcOH : acetonitrilo + 0,05%(Vol.) AcOH
- 0,0 a 2,8 min: 85:15 ---> 0:100
- 2,8 a 3,3 min: 0:100
- 30 Columna: Chromolith SpeedRod RP18e; longitud 50 mm, diámetro interno 4,6 mm Longitud de onda: 220 nm

Lista de abreviaturas y acrónimos:

- 35 AcOH ácido acético, anh. anhidro, atm atmósfera(s), BOC terc-butoxicarbonil CDI 1,1'-carbonildiimidazol, conc. concentrado, d día(s), desc. descomposición, DMAC N,N-dimetilacetamida, DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, DMF N,N-dimetilformamida, DMSO dimetilsulfóxido, DPPA difenilfosforilazida, EDCI 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, EtOAc acetato de etilo, EtOH etanol (100%), Et<sub>2</sub>O éter dietílico, Et<sub>3</sub>N trietilamina, h hora(s), MeOH metanol, Et. pet. éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C), Temp. temperatura, THF tetrahidrofurano, ATF trifluoroAcOH, Tf trifluorometansulfonilo, TA temperatura ambiente.

La invención se explica más detalladamente mediante los ejemplos siguientes.

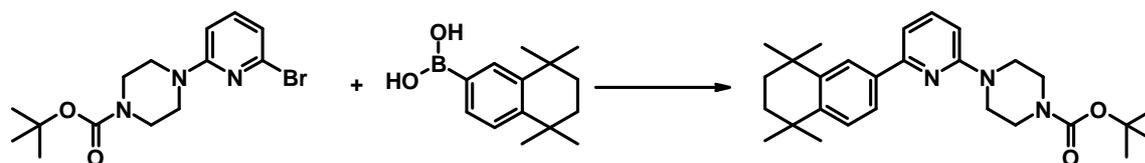
## Ejemplos

### I. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención

Se sintetizaron y caracterizaron los siguientes compuestos. Sin embargo, corresponde al experto en la materia fabricar y caracterizar estos compuestos de otra manera.

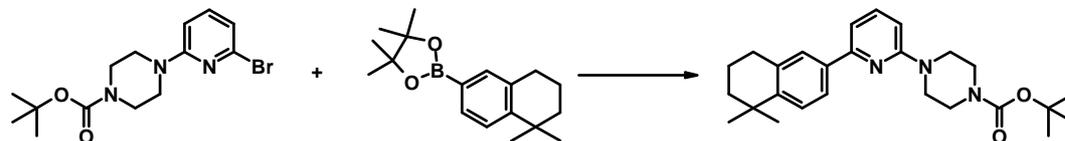
#### FS101:

#### Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



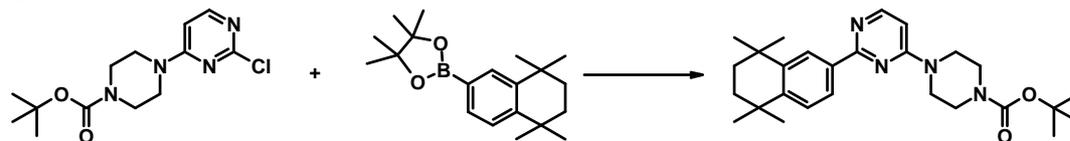
150 mg (0,44 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico, 112 mg (0,48 mmol) de ácido 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il-borónico y 202 mg (0,88 mmol) de fosfato tripotásico monohidrato se suspenden en 6 ml de éter etilenglicolmonometílico, se desgasifican varias veces y se añaden 25 mg (0,04 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II). La mezcla de reacción se agita 16 h a 80°C, se enfría a TA y se añaden 20 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se seca y evapora al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida en columna en gel de sílice. 220 mg de aceite, TR = 3,75 min (Método A), LCMS: 450 (M+H).

#### FS102: Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



500 mg (1,46 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico, 460 mg (1,61 mmol) de 2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y 620 mg (2,92 mmol) de fosfato tripotásico monohidrato se suspenden en 10 ml de éter etilenglicolmonometílico, se desgasifican varias veces y se añaden 82 mg (0,04 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II). La mezcla de reacción se trata con ultrasonidos durante 10 min, a continuación se irradia 90 min a 100°C en el microondas, se añaden 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo y se filtra. El residuo se desecha. Se separa la fase orgánica del filtrado y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida en columna en gel de sílice. 482 mg de aceite, TR = 3,93 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

#### FS 103: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

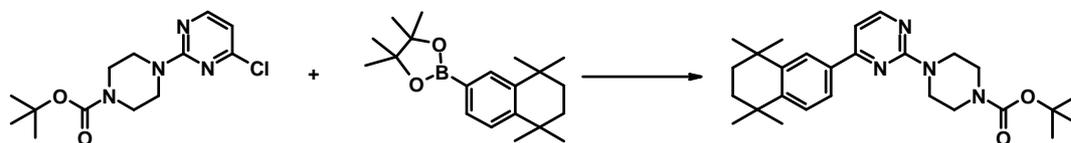


100 mg (0,33 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (preparación análoga al documento US 2005/176722) y 147 mg (0,47 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano se mezclan con 2,6 ml de tolueno/etanol (4:1) y 335 µl de solución de carbonato potásico 2N. La mezcla de reacción se desgasifica varias veces, se añaden 16 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) bajo atmósfera de nitrógeno, se trata 10 min con ultrasonidos y a continuación se irradia 10 min a 140°C en el microondas. A la mezcla de reacción se le añade agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida en columna en gel de sílice.

81 mg, sólido blanco, TR = 3,31 min (Método A), LCMS: 451 (M+H).

5 **FS104: Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico:**



La preparación se realiza de forma análoga a FS 103 partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (preparación análoga al documento US 2005/176722) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano.

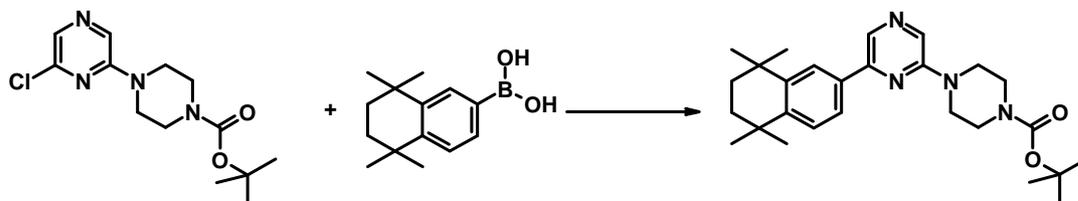
10

120 mg, sólido blanco, TR = 3,71 min (Método A), LCMS: 451 (M+H).

15 **FS105:**

**Éster terc-butílico del ácido 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico:**

15



La preparación se realiza de forma análoga a FS 102 partiendo de éster terc-butílico del ácido 6'-cloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (preparación análoga al documento US 2005/176722) y ácido 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-borónico.

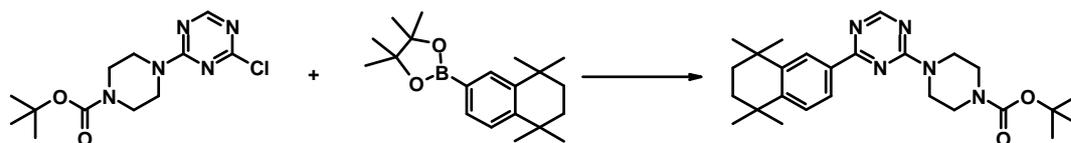
20

700 mg, aceite amarillo, TR = 4,06 min (Método A), LCMS: 451 (M+H).

25 **FS106:**

**Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-carboxílico:**

25



La preparación se realiza de forma análoga a FS 102 partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (preparación análoga al documento US 2005/59668) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano.

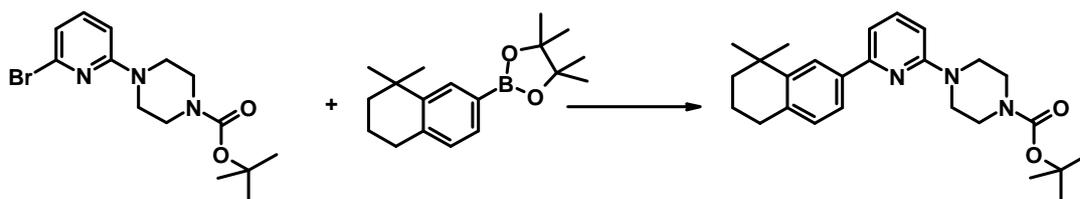
30

213 mg, aceite incoloro, TR = 3,82 min (Método A), LCMS: 452 (M+H).

**FS107:**

**Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico:**

35



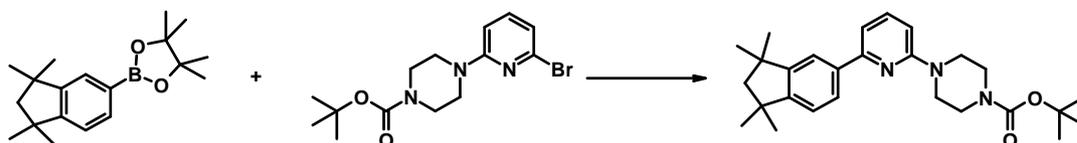
La preparación se realiza de forma análoga a FS 102 partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (documento US 2005/176722) y 2-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

5 747 mg, aceite amarillo, TR = 3,88 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,00 (dd, J = 8,8, 7,6, 1H), 7,79 (d, J = 1,5, 1H), 7,55 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 3,82 – 3,70 (m, 4H), 3,63 – 3,50 (m, 4H), 2,82 (t, J = 6,1, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 2H), 1,72 – 1,66 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (s, 6H).

#### FS108:

10 **Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(1,1,3,3-tetrametil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico:**



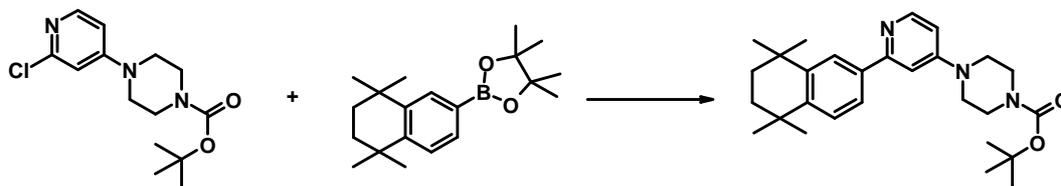
La preparación se realiza de forma análoga a FS 102 partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (documento US 2005/176722) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,3,3-tetrametil-indan-5-il)-[1,3,2]dioxaborolano.

15 219 mg, aceite incoloro, TR = 3,27 min (Método B), LCMS: 436 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,06 (dd, J = 9,1, 7,4, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,58 (d, J = 1,6, 1H), 7,38 (d, J = 7,9, 1H), 7,31 (d, J = 9,1, 1H), 7,19 (d, J = 7,3, 1H), 3,82 – 3,76 (m, 4H), 3,63 – 3,57 (m, 4H), 1,99 (d, J = 1,7, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (t, J = 14,1, 12H).

#### FS109:

20 **Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-4-il]-piperazin-1-carboxílico:**

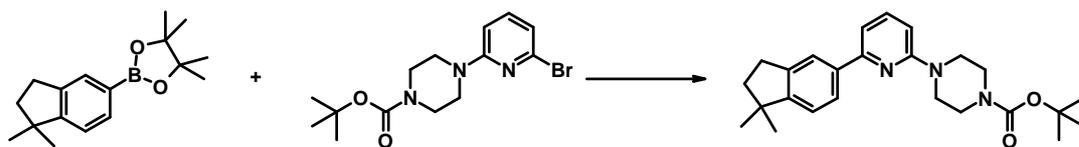


25 202 mg (0,68 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxílico, 256 mg (0,81 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano y 187 mg (1,36 mmol) de carbonato potásico se disuelven en 6 ml de acetonitrilo y 650 µl de agua. La mezcla de reacción se desgasifica varias veces, se añaden 78 mg (0,07 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio bajo atmósfera de nitrógeno, se irradia 90 min a 120°C en el microondas, a continuación se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase reversa.

30 196 mg de aceite, TR = 2,93 min (Método B), LCMS: 450 (M+H).

#### FS110:

**Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(1,1-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico:**

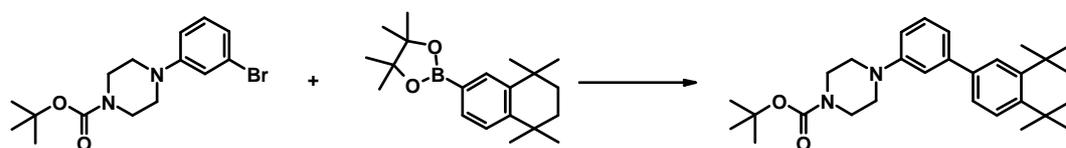


La preparación se realiza de forma análoga a FS 102 partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (US 2005/176722) y 2-(1,1-dimetil-indan-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

5 267 mg, aceite amarillo, TR = 3,77 min (Método B), LCMS: 408 (M+H).

**FS111:**

**Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-carboxílico:**



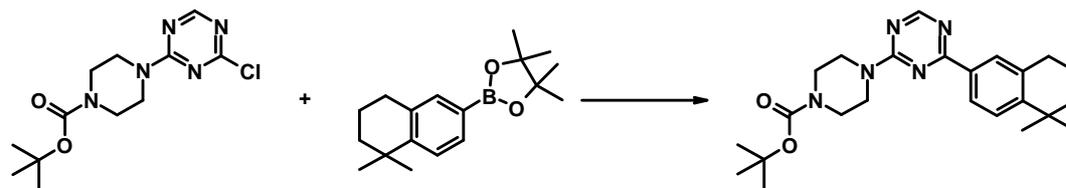
10 La preparación se realiza de forma análoga a FS 102 partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-fenil)-piperazin-1-carboxílico (WO2007/97937) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano.

554 mg, aceite amarillo, TR = 4,24 min (Método B).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,5, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 3H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 3,79 (d, J = 36,9, 8H), 1,72 (s, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (d, J = 20,2, 12H),

**FS112:**

**Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-carboxílico:**

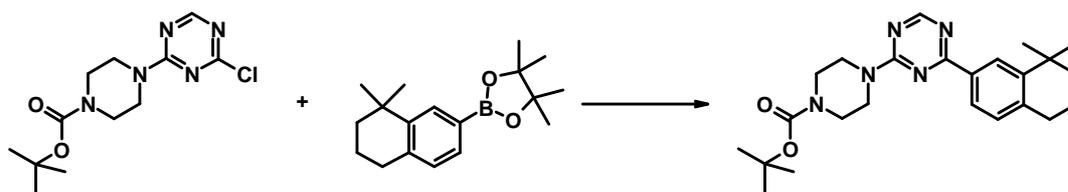


20 La preparación se realiza de forma análoga a FS 102 partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (US 2005/59668) y 2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

62 mg, aceite incoloro, TR = 3,78 min (Método A), LCMS: 424 (M+H).

**FS113:**

25 **Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-carboxílico:**

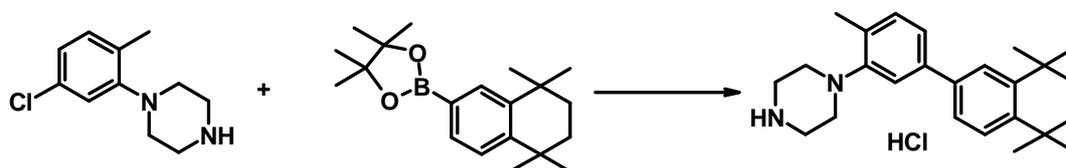


La preparación se realiza de forma análoga a FS 102 partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (US 2005/59668) y 2-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

5 55 mg, aceite amarillo, TR = 4,13 min (Método A), LCMS: 424 (M+H).

**FS114:**

**1-[2-metil-5-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]piperazina:**



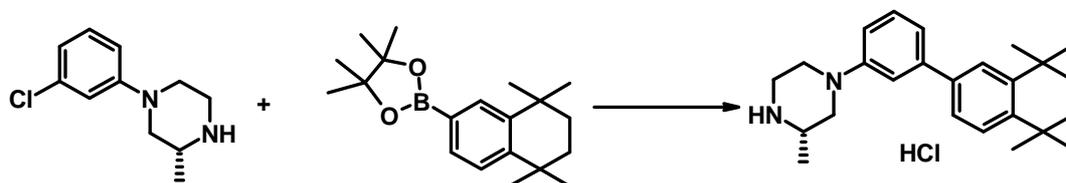
10 100 mg (0,48 mmol) de 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazina y 300 mg de (0,95 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano se disuelven en 2 ml de THF, se añaden 302 mg (1,43 mmol) de fosfato potásico, 3 mg de acetato de paladio y 11 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo. La mezcla de reacción se desgasifica varias veces y se agita 4 h a 120°C bajo atmósfera de nitrógeno, a continuación se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan al vacío. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativa y se transforma en clorhidrato con HCl metanólico.

6 mg, sólido de color beige, TR = 3,33 min (Método A), LCMS: 363 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,50 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,35 – 3,26 (m, 4H), 3,20 – 3,12 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,69 (s, 4H), 1,30 (d, *J* = 14,3, 12H).

**FS115:**

20 **(S)-3-metil-1-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]piperazina:**



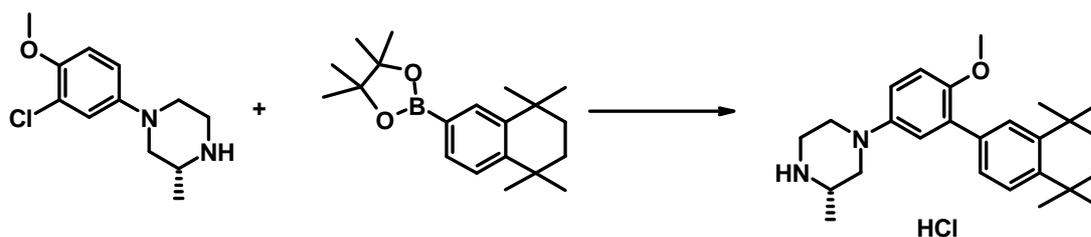
La preparación se realiza de forma análoga a FS 114.

49 mg, sólido de color beige, TR = 3,21 min (Método A), LCMS: 363 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,52 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,2, 1,9, 1H), 3,87 (t, *J* = 14,4, 2H), 3,45 (d, *J* = 12,4, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 3,08 (t, *J* = 11,1, 1H), 2,86 (dd, *J* = 12,9, 10,7, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,39 – 1,27 (m, 15H).

**FS116:**

**(S)-1-[4-metoxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-3-metil-piperazina:**



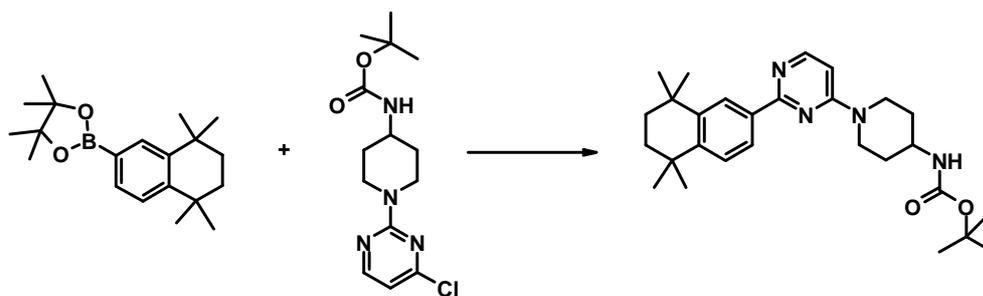
La preparación se realiza de forma análoga a FS 114. El producto se encuentra como clorhidrato.

8 mg, sólido de color beige, TR = 3,14 min (Método A), LCMS: 393 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,49 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 1,8, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,8, 1H), 3,82 – 3,72 (m, 5H), 3,57 (ddd, *J* = 25,4, 16,2, 7,7, 2H), 3,39 – 3,25 (m, 2H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,37 – 1,28 (m, 15H).

#### FS117:

Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico:



10

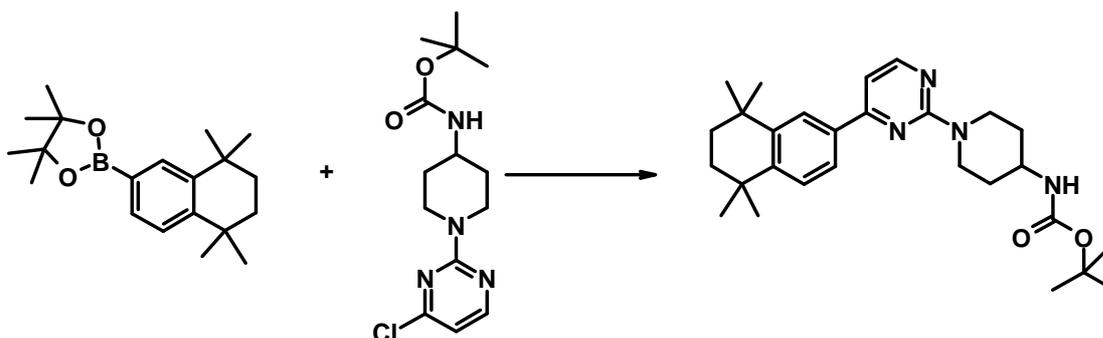
La preparación se realiza de forma análoga a FS 103.

Rendimiento: 454 mg, aceite incoloro. TR = 3,21 min (Método A), LCMS: 465 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,91 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,40 – 3,27 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 1,60 (s, 4H), 1,49 – 1,36 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 21,8 Hz, 12H).

#### FS118:

Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico:



20

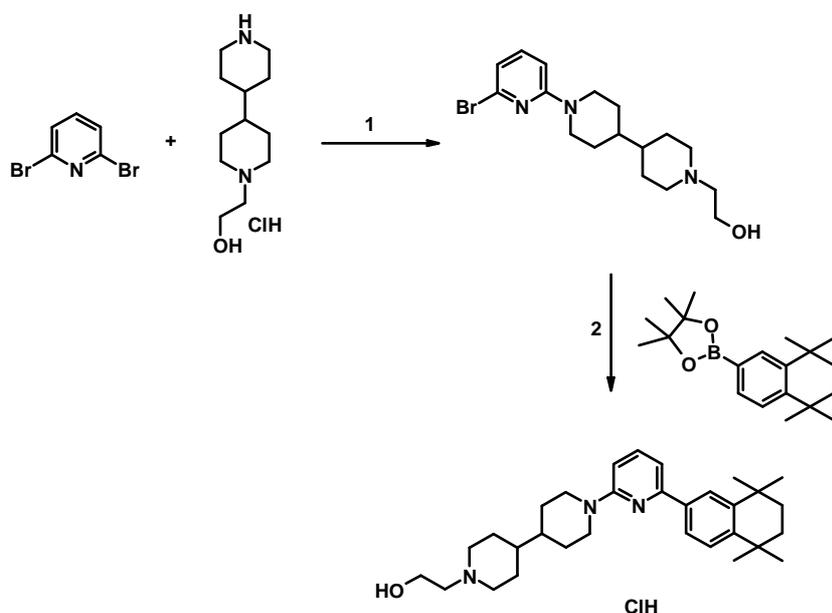
La preparación se realiza de forma análoga a FS 103.

Rendimiento: 516 mg, aceite incoloro. TR = 3,47 min (Método A), LCMS: 465 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 18,5, 11,1 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,48 (dd, *J* = 17,9, 6,9 Hz, 2H), 2,10 – 1,97 (m, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,60 (ddd, *J* = 17,4, 13,7, 6,5 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 17,8 Hz, 12H).

**FS119:**

**2-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3',4',5',6',3'',4'',5'',6''-octahidro-2'H,2''H-[2,1';4',4'']terpiridin-1''-il]-etanol:**



10 Etapa 1:

223 mg (0,94 mmol) de 2,6-dibromopiridina, 234 mg (0,94 mmol) de clorhidrato de 2-[4,4']bipiperidinil-1-il-etanol y 364 mg de carbonato potásico se suspenden en 5 ml de NMP y se agitan 18 h a 100°C. A continuación se filtra, el filtrado se mezcla con una solución conc. de carbonato sódico y el precipitado formado se filtra por succión. El producto crudo se seca y continúa directamente la reacción.

15 176 mg, sólido amarillento, TR = 2,41 min (Método A), LCMS: 369 (M+H).

Etapa 2:

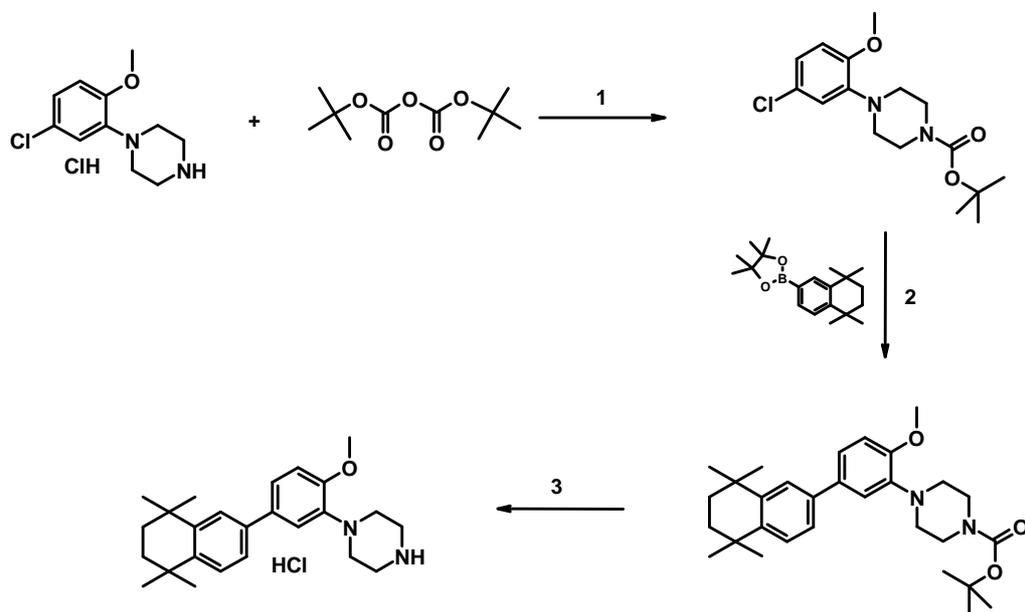
20 100 mg (0,27 mmol) de 2-(6-bromo-3',4',5',6',3'',4'',5'',6''-octahidro-2'H,2''H-[2,1';4',4'']terpiridin-1''-il)-etanol, 85 mg (0,27 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano y 27 mg (0,33 mmol) de hidrogenocarbonato sódico se disuelven en 10 ml de DMF y 3 ml de agua, se desgasifica y se añaden 7 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita 18 h a 80°C, a continuación se diluye con 20 ml de agua, se extrae con acetato de etilo 2 \* 20 ml y se seca con sulfato sódico. El disolvente se elimina en el rotavapor y el producto crudo se purifica mediante HPLC prep. El producto se transforma en clorhidrato con HCl metanólico.

Rendimiento: 20 mg, aceite amarillo viscoso. TR = 2,69 min (Método A), LCMS: 476 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,93 (dd, *J* = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,77 – 3,69 (m, 2H), 3,53 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,27 – 3,06 (m, 4H), 2,86 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,84 (t, *J* = 10,3 Hz, 4H), 1,68 (s, 4H), 1,63 – 1,29 (m, 6H), 1,27 (d, *J* = 10,4 Hz, 12H).

## FS120:

## 1-[2-metoxi-5-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]piperazina:



## Etapa 1:

- 5 500 mg (1,9 mmol) de clorhidrato de 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperazina se disuelven en 15 ml de DMF, se añaden 316  $\mu$ l (2,28 mmol) de trietilamina y se agitan 5 min. A continuación se añade gota a gota una solución de 447  $\mu$ l (2,09 mmol) de di-terc-butildicarbonato y se agita 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora al vacío, se añade diclorometano, se extrae, se seca y se evapora al vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.
- 10 TR = 3,26 min (Método A), LCMS: 327 (M+H).

## Etapa 2:

La transformación con 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-(1,3,2)dioxaborolano se realizó de forma análoga a FS114.

TR = 3,47 min (Método A), LCMS: 479 (M+H).

## 15 Etapa 3:

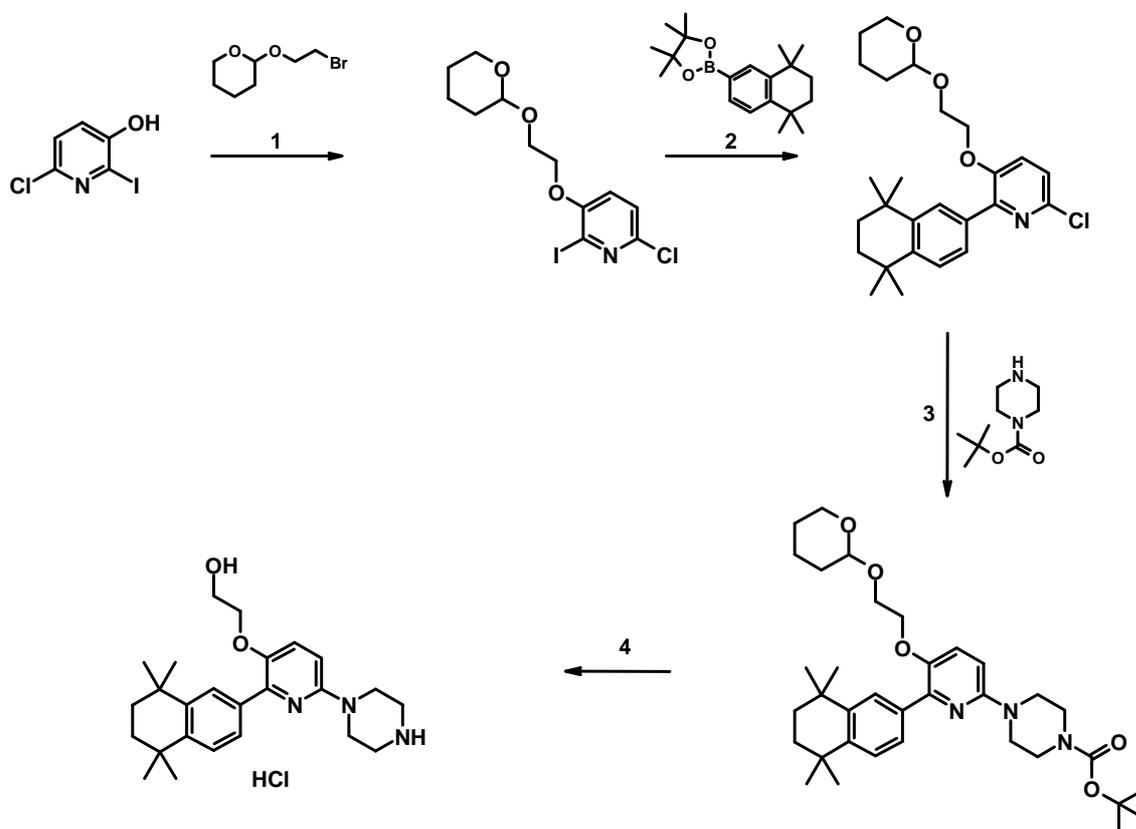
La disociación del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 25 mg, aceite amarillo viscoso. TR = 3,12 min (Método A), LCMS: 379 (M+H).

- 20 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) 7,46 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,23 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (d,  $J = 5,6$  Hz, 4H), 3,34 (d,  $J = 5,4$  Hz, 4H), 1,66 (s, 4H), 1,26 (d,  $J = 19,7$  Hz, 12H).

FS121:

2-[6-piperazin-1-il-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-3-iloxi]-etanol:



Etapa 1:

- 5 500 mg (1,96 mmol) de 6-cloro-2-yodo-piridin-3-ol y 700 mg (2,15 mmol) de carbonato de cesio se suspenden en DMF y se añaden 325  $\mu$ l (2,15 mmol) de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano. La mezcla de reacción se agita 18 h a TA, a continuación se añade agua y se extrae varias veces con acetato de etilo, se seca y se evapora al vacío. El producto crudo se hace reaccionar a continuación directamente.

Rendimiento: 846 mg. TR = 3,11 min (Método A), LCMS: 384 (M+H).

10 Etapa 2:

La reacción de Suzuki con 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano se realizó de forma análoga a FS102.

Rendimiento: 46 mg. TR = 4,15 min (Método A), LCMS: 444/446 (M+H).

Etapa 3:

- 15 46 mg (0,104 mmol) de 6-cloro-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridina se pesaron con 39 mg (0,207 mmol) de *tert*-butil-1-piperazincarboxilato y se disolvieron en 1 ml de tolueno. La mezcla de reacción se desgasificó y se añadieron 10 mg de tris(dibenzilidenacetona)dipaladio(0), 7 mg de *rac*-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo y 23 mg de *tert*-butóxido potásico. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó 18h a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras enfriarse se añadió éter y se lavó con agua, se secó y se obtuvo un residuo. Éste se hizo reaccionar a continuación directamente sin más purificación.

Etapa 4:

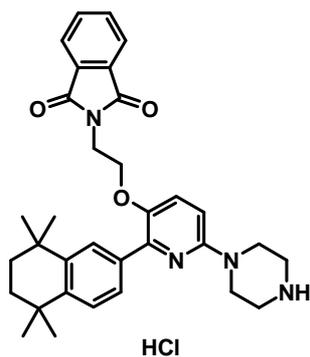
La disociación del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 19 mg, sólido blanco. TR = 2,68 min (Método A), LCMS: 410 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 6H), 3,32 – 3,22 (m, 4H), 1,70 (s, 4H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 12H).

**FS121:**

**2-{2-[6-piperazin-1-il-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-isoindol-1,3-diona**

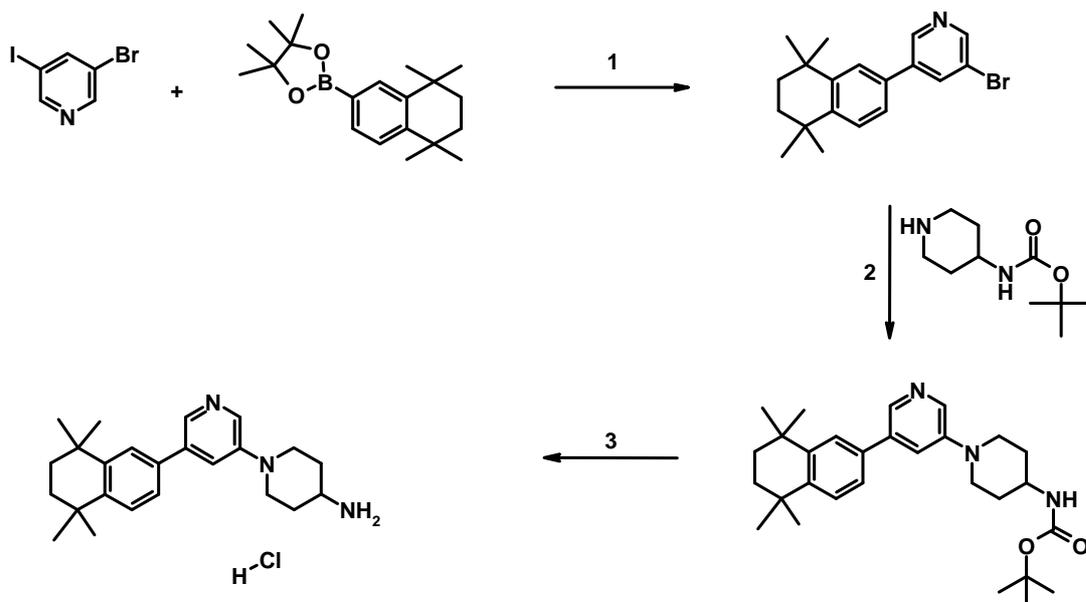


10 La preparación se realiza de forma análoga a FS120. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 74 mg. TR = 3,09 min (Método A), LCMS: 539 (M+H).

**FS122:**

**5'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-ilamina**



15 Etapa 1:

La reacción de Suzuki se realizó de forma análoga a STI102.

Rendimiento: 1,6 g. TR = 3,88 min (Método A), LCMS: 344/346 (M+H).

Etapa 2:

La transformación se realiza de forma análoga a la etapa 3 de FS120. El producto crudo se hace reaccionar a continuación directamente.

5 Etapa 3:

La disociación del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 6 mg. TR = 2,51 min (Método A), LCMS: 364 (M+H).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,53 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 2H), 2,06 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 6H), 1,33 (d, *J* = 19,8 Hz, 12H).

**FS123:**

**1-[5-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-3-il]-piperazina:**



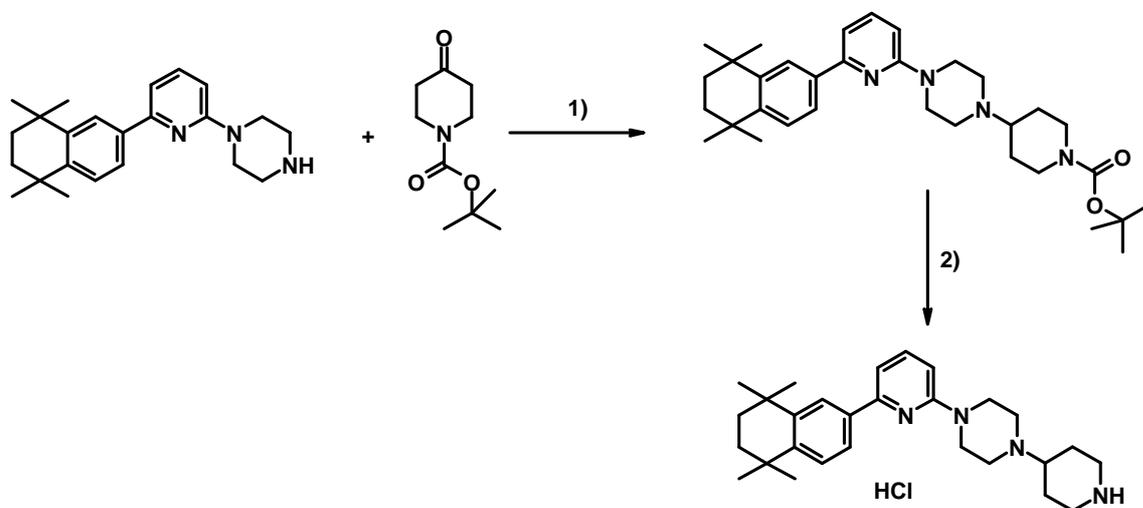
15 La preparación se realiza de forma análoga a FS122. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 35 mg. TR = 2,48 min (Método A), LCMS: 350 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,63 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,85 – 3,73 (m, 4H), 3,38 – 3,26 (m, 4H), 1,71 (s, 4H), 1,33 (d, *J* = 20,5 Hz, 12H).

20 **FS124:**

**1-Piperidin-4-il-4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina**



Etapa 1:

La aminación reductiva se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 420 mg. TR = 3,32 min (Método A), LCMS: 533 (M+H).

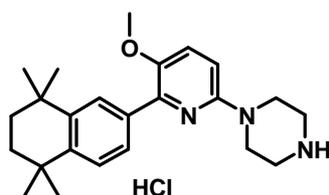
Etapa 2:

- 5 La disociación del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 370 mg. TR = 2,78 min (Método A), LCMS: 433 (M+H).

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,90 (dd, *J* = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 16,5, 8,1 Hz, 2H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,35 – 3,62 (m, 6H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,87 (m, 3H), 2,29 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,99 – 1,81 (m, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,65 – 1,56 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 14,3 Hz, 12H).

**FS125: 1-[5-Metoxi-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina:**



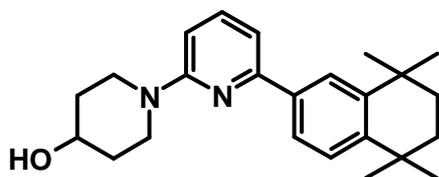
La preparación se realiza de forma análoga a FS120. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

- 15 Rendimiento: 12 mg. TR = 2,99 min (Método A), LCMS: 380 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 – 3,61 (m, 4H), 3,18 (d, *J* = 10,3 Hz, 4H), 1,67 (s, 4H), 1,27 (s, 12H).

**FS126:**

- 20 **6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol:**



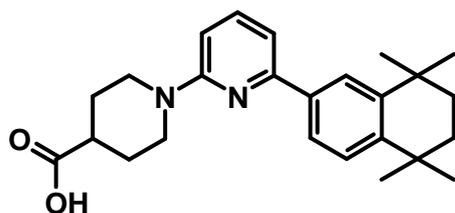
La preparación se realiza de forma análoga a FS119.

Rendimiento: 6 mg. TR = 2,87 min (Método A), LCMS: 365 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,95 (dd, *J* = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,99 – 3,83 (m, 3H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,63 – 1,54 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 11,5 Hz, 12H).

**FS127:**

**Ácido 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico:**



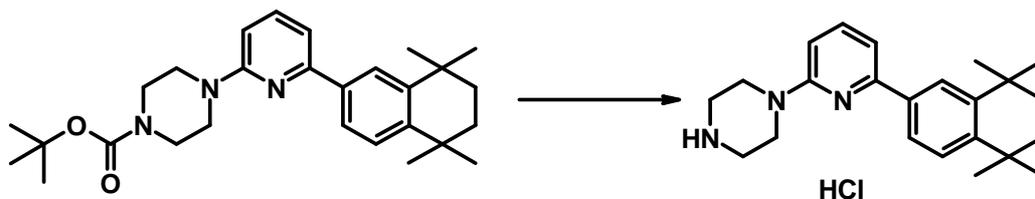
La preparación se realiza de forma análoga a FS119. A continuación, el éster etílico se disocia con una solución de hidróxido de litio en THF para obtener el compuesto final.

Rendimiento: 11 mg. TR = 2,94 min (Método A), LCMS: 393 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,97 (dd, *J* = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,36 (dd, *J* = 18,0, 7,0 Hz, 2H), 2,64 (ddd, *J* = 14,7, 10,4, 4,1 Hz, 1H), 2,01 (dd, *J* = 13,7, 3,3 Hz, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,28 (d, *J* = 11,7 Hz, 12H).

**FS201:**

- 10 **1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina:**



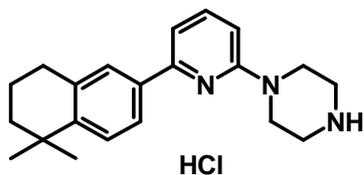
- 15 115 mg (0,26 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina-1-carboxílico se disuelven en 5 ml de dioxano, se añaden 2,5 ml de HCl 4N en dioxano y se agita 15 h a TA. La mezcla de reacción se evapora al vacío, se añade agua al residuo, se basicifica con NaOH 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativa, al residuo se le añade HCl 1,25M en metanol y se evapora al vacío.

26 mg, sólido blanco. El producto es el clorhidrato.

TR = 3,08 min (Método A), LCMS: 350 (M+H).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,97 (t, *J* = 8,1, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 1,4, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,25 (dd, *J* = 25,3, 8,1, 2H), 3,97 (a, 4H), 3,35 (a, 4H), 1,73 (s, 4H), 1,39 – 1,14 (m, 12H).

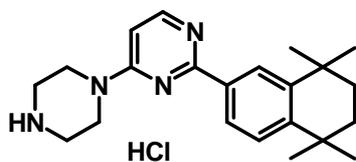
**FS202: 1-[6-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina:**



El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina-1-carboxílico. El producto es el clorhidrato.

- 25 Rendimiento: 318 mg, sólido de color beige. TR = 2,52 min (Método B), LCMS: 322 (M+H).

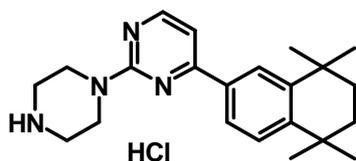
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,92 – 7,87 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,2, 1,5, 1H), 7,61 (d, *J* = 0,8, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,7, 1H), 3,95 – 3,90 (m, 4H), 3,34 – 3,29 (m, 4H), 2,84 (t, *J* = 6,2, 2H), 1,85 – 1,78 (m, 2H), 1,72 – 1,67 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

**FS203: 4-Piperazin-1-il-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidina:**

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico. El producto es el clorhidrato.

5 Rendimiento: 36 mg, sólido blanco. TR = 2,48 min (Método A), LCMS: 351 (M+H).

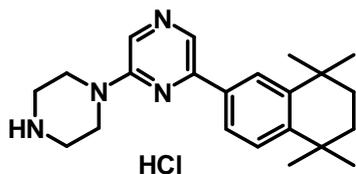
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,51 (d, J = 7,5, 1H), 8,20 (d, J = 1,9, 1H), 8,02 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,60 (d, J = 8,4, 1H), 7,26 (d, J = 7,5, 1H), 4,23 (d, J = 139,4, 4H), 3,41 – 3,35 (m, 4H), 1,73 (s, 4H), 1,33 (d, J = 21,6, 12H).

**FS204: 2-Piperazin-1-il-4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidina:**

10 El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico. El producto es el clorhidrato.

Rendimiento: 50 mg, sólido blanco. TR = 2,97 min (Método A), LCMS: 351 (M+H).

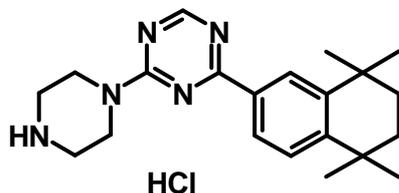
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,52 (d, J = 5,8, 1H), 8,13 (d, J = 1,9, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 1,9, 1H), 7,49 (dd, J = 9,5, 7,1, 2H), 4,18 – 4,11 (m, 4H), 3,37 – 3,28 (m, 4H), 1,72 (s, 4H), 1,33 (d, J = 16,2, 12H).

**FS205: 6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo:**

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico. El producto es el clorhidrato.

20 Rendimiento: 602 mg, sólido amarillo. TR = 2,85 min (Método A), LCMS: 351 (M+H).

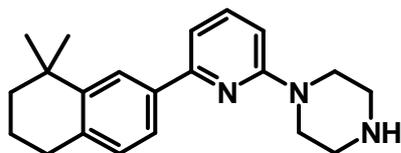
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,8, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 1,9, 1H), 7,47 (d, J = 8,3, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 4H), 3,36 – 3,21 (m, 4H), 1,70 (s, 4H), 1,31 (d, J = 21,7, 12H).

**FS206:****2-Piperazin-1-il-4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazina:**

5 El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-carboxílico. El producto es el clorhidrato.

Rendimiento: 115 mg, sólido blanco. TR = 2,78 min (Método A), LCMS: 352 (M+H).

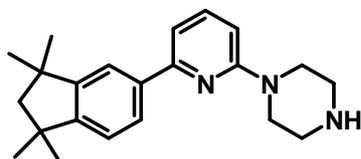
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 9,00 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,4, 2,0, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4, 1H), 4,28 (d, *J* = 37,1, 4H), 3,36 (s, 4H), 1,73 (s, 4H), 1,33 (d, *J* = 14,1, 12H).

**FS207:****10 1-[6-(8,8-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina:**

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico.

Rendimiento: 470 mg, aceite. TR = 2,53 min (Método A), LCMS: 322 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,92 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 4H), 3,36 – 3,27 (m, 4H), 2,80 (t, *J* = 6,2, 2H), 1,84 – 1,76 (m, 2H), 1,73 – 1,66 (m, 2H), 1,33 (s, 6H).

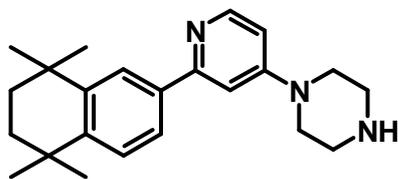
**FS208:****1-[6-(1,1,3,3-Tetrametil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazina:**

20 El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(1,1,3,3-tetrametil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico.

Rendimiento: 169 mg, aceite. TR = 2,73 min (Método B), LCMS: 336 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,98 (dd, *J* = 8,8, 7,5, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,8, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 4H), 3,38 – 3,32 (m, 4H), 1,98 (s, 2H), 1,36 (d, *J* = 9,2, 12H).

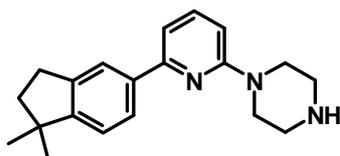
**FS209:**

**1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-4-il]-piperazina:**

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-4-il]-piperazin-1-carboxílico.

5 Rendimiento: 86 mg, aceite viscoso. TR = 1,97 min (Método B), LCMS: 350 (M+H).

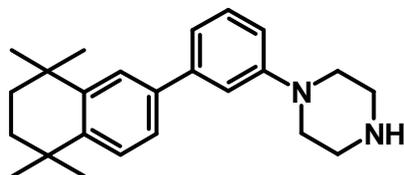
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,34 (d, J = 7,1, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4, 1H), 7,56 (d, J = 8,1, 1H), 7,41 (d, J = 2,6, 1H), 7,23 (dd, J = 7,4, 2,2, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 4H), 3,37 – 3,23 (m, 4H), 1,68 (s, 4H), 1,30 (d, J = 15,9, 12H).

**FS210:****10 1-[6-(1,1-Dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazina:**

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(1,1-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico.

Rendimiento: 192 mg, aceite amarillo. TR = 1,72 min (Método B), LCMS: 308 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,90 (dd, J = 8,8, 7,6, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,8, 1H), 7,19 (d, J = 7,4, 1H), 7,14 (d, J = 8,8, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 4H), 3,31 – 3,22 (m, 4H), 2,90 (t, J = 7,2, 2H), 1,90 (t, J = 7,2, 2H), 1,21 (s, 7H).

**FS211:****1-[3-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazina:**

20

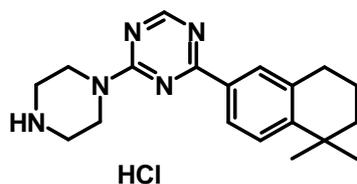
El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-carboxílico.

Rendimiento: 423 mg, aceite amarillo. TR = 2,81 min (Método B), LCMS: 349 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,54 (s, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,7, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,9, 1H), 3,53 – 3,46 (m, 4H), 3,36 – 3,30 (m, 4H), 1,71 (s, 4H), 1,31 (d, J = 15,2, 12H).

**FS212:**

## 2-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina



5

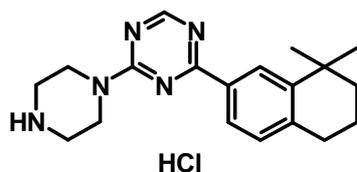
El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-carboxílico. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 250 mg, aceite incoloro. TR = 2,78 min (Método A), LCMS: 352 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,92 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,3, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4, 1H), 4,26 (d, J = 49,0, 4H), 3,35 (s, 4H), 2,86 (t, J = 6,2, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 2H), 1,71 (dd, J = 7,5, 3,9, 2H), 1,31 (s, 6H).

## FS213:

## 10 2-(8,8-Dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina



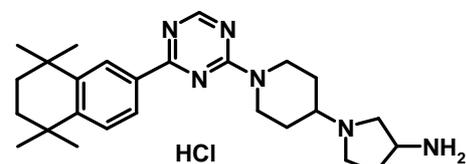
El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-carboxílico. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

15 Rendimiento: 7 mg, sólido de color beige. TR = 2,61 min (Método A), LCMS: 324 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,90 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,3, 1,9, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3, 1H), 4,23 (d, J = 39,9, 4H), 3,33 (s, 4H), 2,85 (t, J = 6,1, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

## FS214:

## 1-{1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-il}-pirrolidin-3-ilamina:



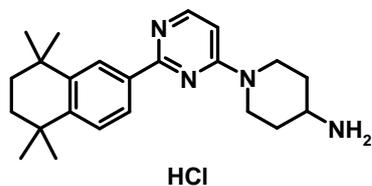
20

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido 1-{1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-il}-pirrolidin-3-il)-carbámico. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 7 mg, sólido de color beige. TR = 2,26 min (Método B), LCMS: 435 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) 8,86 (s, 1H), 8,30 (d, J = 1,6, 1H), 8,10 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,55 (d, J = 8,4, 1H), 5,06 (d, J = 12,4, 1H), 4,90 (d, J = 13,3, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,77 – 3,08 (m, 7H), 2,27 (a, 2H), 2,18 – 1,94 (m, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 6H), 1,31 (d, J = 9,6, 12H).

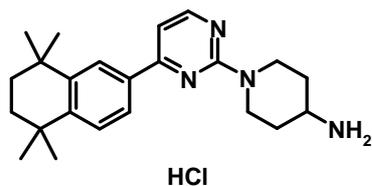
## FS215:

**1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamina:**

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 391 mg, sólido blanco. TR = 2,438 min (Método A), LCMS: 365 (M+H).

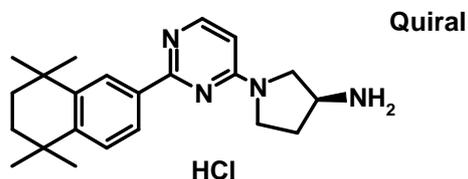
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,46 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,20 (a, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,60 – 1,75 (m, 2H), 1,34 (d, J = 22,3 Hz, 12H).

**FS216:****1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-ilamina:**

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS201, partiendo del éster terc-butílico del ácido {1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 437 mg, sólido blanco. TR = 2,72 min (Método A), LCMS: 365 (M+H).

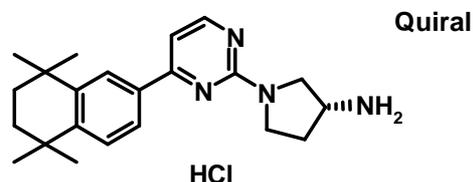
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,24 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,45 (m, 2H), 4,60 (a, 2H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,25 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,09 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,71 – 1,58 (m, 6H), 1,21 (d, J = 16,6 Hz, 12H).

**FS217: (S)-1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilamina:**

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS203. El producto es el clorhidrato.

Rendimiento: 333 mg, sólido blanco. TR = 2,38 min (Método A), LCMS: 351 (M+H).

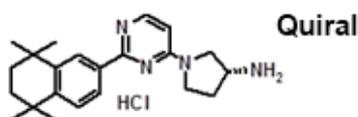
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,42 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 3,9, 2,1 Hz, 1H), 8,06 – 7,98 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 14,0, 7,4 Hz, 1H), 4,19 – 3,75 (m, 5H), 2,54 – 2,36 (m, 1H), 2,35 – 2,18 (m, 1H), 1,73 (s, 4H), 1,42 – 1,30 (m, 12H),

**FS218: (R)-1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-pirimidin-2-il]-pirrolidin-3-ilamina:**

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS203. El producto es el clorhidrato.

5 Rendimiento: 207 mg, sólido blanco. TR = 2,59 min (Método A), LCMS: 351 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,22 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,17 – 3,58 (m, 5H), 2,49 – 2,09 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,29 (d, *J* = 20,1 Hz, 12H).

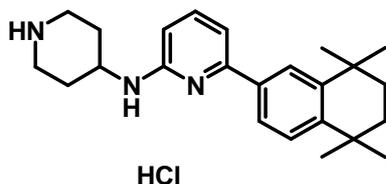
**FS219: (R)-1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilamina:**

10

El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS203. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 347 mg, sólido. TR = 2,38 min (Método A), LCMS: 351 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 4,0, 2,1 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 10,6, 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 15,7, 7,4 Hz, 1H), 4,15 – 3,72 (m, 5H), 2,51 – 2,15 (m, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,35 – 1,27 (m, 12H).

**FS220:****Piperidin-4-il-4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-amina:**

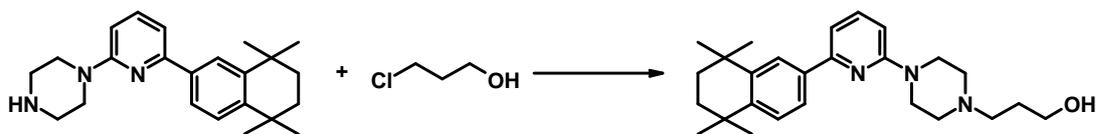
El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS203. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

20 Rendimiento: 360 mg, sólido. TR = 2,54 min (Método A), LCMS: 364 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 8,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 4,12 – 3,99 (m, 1H), 3,40 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,13 – 2,97 (m, 2H), 2,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,30 (d, *J* = 15,5 Hz, 12H).

**FS301:**

25 **3-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol**



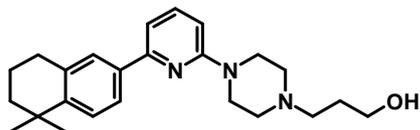
88 mg (0,25 mmol) de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina, con 42  $\mu$ l (0,50 mmol) de 3-cloro-propan-1-ol en 2 ml de etanol y 70  $\mu$ l (0,50 mmol) de trietilamina se irradian 2 h a 140°C en el microondas. La mezcla de reacción se evapora y se purifica mediante HPLC preparativa.

5 Rendimiento: 53 mg, sólido de color beige. TR = 2,61 min (Método B), LCMS: 408 (M+H).

RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado)  $\delta$  7,90 (t,  $J$  = 8,1, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 8,2, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 8,3, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 7,5, 1H), 7,15 (d,  $J$  = 8,7, 1H), 4,54 (d,  $J$  = 12,9, 2H), 3,71 (d,  $J$  = 11,0, 2H), 3,58 (t,  $J$  = 5,8, 2H), 3,45 (t,  $J$  = 12,5, 2H), 3,32 – 3,27 (m, 2H), 3,27 – 3,17 (m, 2H), 1,92 (td,  $J$  = 11,5, 5,8, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,32 (d,  $J$  = 16,6, 12H).

10 **FS302:**

**3-{4-[6-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol:**



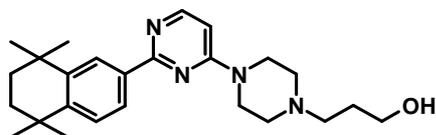
La preparación se realiza de forma análoga a FS301.

Rendimiento: 37 mg, sólido blanco. TR = 2,63 min (Método B), LCMS: 380 (M+H).

15 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado)  $\delta$  7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 9,3, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 8,3, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 7,4, 1H), 7,15 (d,  $J$  = 8,5, 1H), 4,55 (d,  $J$  = 14,3, 2H), 3,71 (d,  $J$  = 10,7, 2H), 3,57 (t,  $J$  = 5,8, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 3,36 – 3,17 (m, 4H), 2,84 (t,  $J$  = 6,1, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

**FS303:**

20 **3-{4-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol:**

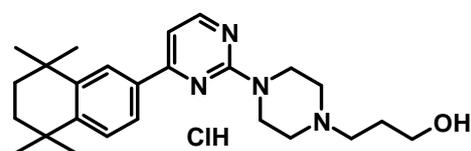


La preparación se realiza de forma análoga a FS301.

Rendimiento: 13 mg, aceite amarillo. TR = 2,47 min (Método A), LCMS: 409 (M+H).

**FS304:**

25 **3-{4-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol:**

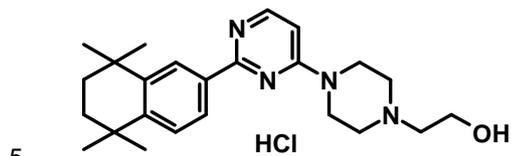


El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS301. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 47 mg, sólido de color beige. TR = 2,93 min (Método A), LCMS: 409 (M+H).

**FS305:**

**2-{4-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-etanol:**

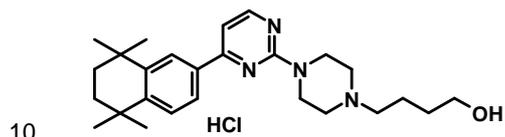


El compuesto anterior se prepara de forma análoga a FS301. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 36 mg, sólido de color beige. TR = 2,41 min (Método A), LCMS: 395 (M+H).

**FS306:**

**4-{4-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**



La preparación se realiza de forma análoga a FS301. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

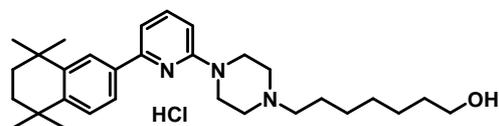
Rendimiento: 42 mg, sólido de color beige. TR = 2,96 min (Método A), LCMS: 423 (M+H).

15

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,55 – 3,37 (m, 4H), 3,19 (dd, J = 18,2, 10,3 Hz, 4H), 1,78 (dd, J = 15,9, 8,1 Hz, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,57 – 1,45 (m, 2H), 1,30 (d, J = 20,5 Hz, 12H).

**FS307:**

**7-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-heptan-1-ol:**



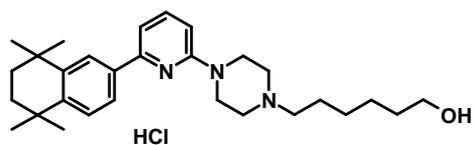
La preparación se realiza de forma análoga a FS301. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 25 mg, sólido blanco. TR = 3,17 min (Método A), LCMS: 464 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,96 – 7,86 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,20 – 7,07 (m, 2H), 4,38 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,66 – 3,46 (m, 4H), 3,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,20 – 2,99 (m, 4H), 1,72 – 1,58 (m, 7H), 1,44 – 1,36 (m, 2H), 1,34 – 1,15 (m, 18H).

25 **FS308:**

**6-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-hexan-1-ol:**



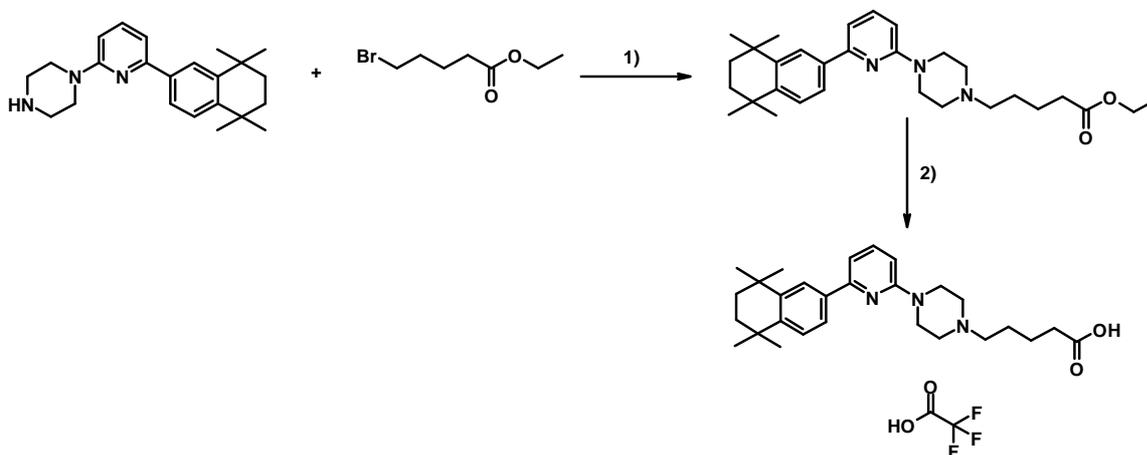
La preparación se realiza de forma análoga a FS301 mediante el uso de (6-bromo-hexiloxi)-terc-butil-dimetil-silano y a continuación disociación de TBDMS análogo a FS520. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 59 mg, sólido blanco. TR = 3,09 min (Método A), LCMS: 450 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,82 – 7,69 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 3,65 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,40 – 3,27 (m, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 4H), 1,80 – 1,72 (m, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,53 – 1,42 (m, 2H), 1,42 – 1,34 (m, 4H), 1,31 (d, *J* = 14,6 Hz, 12H).

#### FS309:

- 10 **Ácido 5-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentanoico:**



#### Etapa 1:

- 15 100 mg (0,29 mmol) de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina, 104 mg (0,572 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromovaleriánico, 466 mg (1,43 mmol) de carbonato de cesio y 43 mg (0,29 mmol) de yoduro de sodio se suspenden en 2 ml de NMP y se agitan 18 h a 110°C. Se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae varias veces con acetato de etilo, se seca y se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice.

Aceite incoloro. TR = 3,25 min (Método A), LCMS: 478 (M+H).

#### Etapa 2:

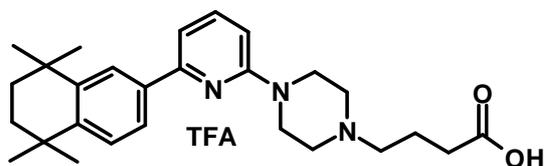
- 20 87 mg (0,175 mmol) del éster preparado anteriormente se suspenden en 5 ml de THF y 0,5 ml de agua y se añaden 21 mg (0,875 mmol) de hidróxido de litio y se agita 3 días a temperatura ambiente. La solución se neutraliza, se evapora y se purifica mediante HPLC prep. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 35 mg, sólido blanco. TR = 3,05 min (Método A), LCMS: 450 (M+H).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,25 – 3,09 (m, 4H), 2,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,80 – 1,70 (m, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,63 – 1,55 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 16,8 Hz, 12H).

#### FS310:

Ácido 4-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butírico:



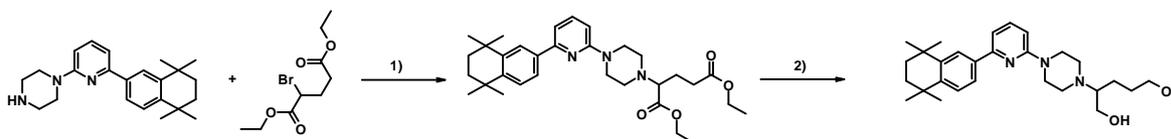
La preparación se realiza de forma análoga a FS309. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 28 mg, sólido de color beige. TR = 3,02 min (Método A), LCMS: 436 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,69 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,33 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,27 – 3,08 (m, 4H), 2,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,31 (d, *J* = 14,4 Hz, 12H).

**FS311:**

- 10 **2-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1,5-diol:**



Etapa 1:

La preparación se realiza de forma análoga a FS301. En lugar de etanol se empleó DMF como disolvente y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente.

- 15 Rendimiento: 576 mg, sólido. TR = 3,40 min (Método A), LCMS: 536 (M+H).

Etapa 2:

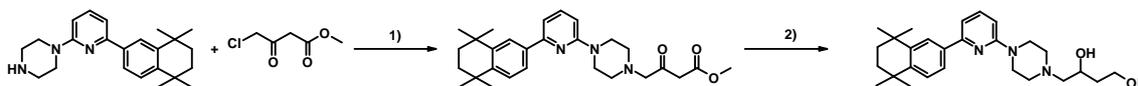
- 20 225 mg (0,32 mmol) del compuesto preparado en la etapa 1 se disuelven en 10 ml de THF y reaccionan con 37 mg (0,97 mmol) de hidruro de aluminio y litio en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente, se añadieron 3 ml de agua a 0°, se separó por aspiración sobre celite y se lavó posteriormente con acetato de etilo. El filtrado se secó y se evaporó hasta obtener un residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice.

Rendimiento: 61 mg, sólido. TR = 2,95 min (Método A), LCMS: 452 (M+H).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,93 (dd, *J* = 8,9, 7,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 2H), 4,51 (a, 2H), 3,87 (dd, *J* = 13,1, 2,9 Hz, 1H), 3,30 – 3,70 (m, 10H), 1,91 – 1,69 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,64 – 1,38 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 11,2 Hz, 12H).

**FS312:**

- 4-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butano-1,3-diol:**



Etapa 1:

- 30 La preparación se realiza de forma análoga a FS 301. En lugar de etanol se empleó diclorometano como disolvente y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente.

Rendimiento: 82 mg, sólido. TR = 3,14 min (Método A), LCMS: 464 (M+H).

Etapa 2:

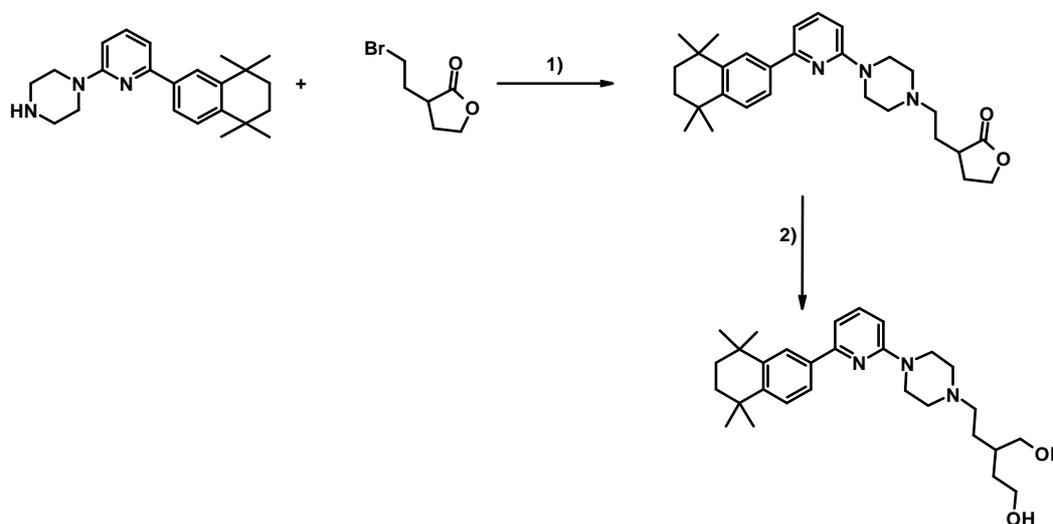
La preparación se realiza de forma análoga a la etapa 2 de FS 311 empleando 1,5 eq. de hidruro de litio y aluminio.

Rendimiento: 13 mg, sólido. TR = 2,94 min (Método A), LCMS: 438 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 28,4, 14,3 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,75 – 3,36 (m, 6H), 3,36 – 3,02 (m, 4H), 1,70 (s, 4H), 1,60 (dd, *J* = 12,4, 6,2 Hz, 2H), 1,30 (d, *J* = 14,1 Hz, 12H).

**FS313:**

- 10 **2-(2-{4-6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etil)-butano-1,4-diol:**



Etapa 1:

La preparación se realiza de forma análoga a FS301. En lugar de etanol se empleó NMP como disolvente y la mezcla de reacción se agitó 12 h a 70°C.

- 15 Rendimiento: 306 mg, sólido. TR = 3,07 min (Método A), LCMS: 462 (M+H).

Etapa 2:

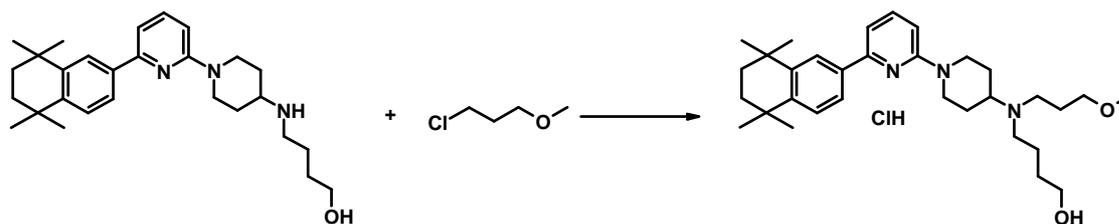
La preparación se realiza de forma análoga a la etapa 2 de FS 312.

Rendimiento: 144 mg, aceite incoloro. TR = 2,94 min (Método A), LCMS: 466 (M+H).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,86 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,51 – 3,08 (m, 10H), 1,82 – 1,55 (m, 7H), 1,53 – 1,34 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 15,4 Hz, 12H).

**FS314:**

**4-((3-Metoxi-propil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butan-1-ol**



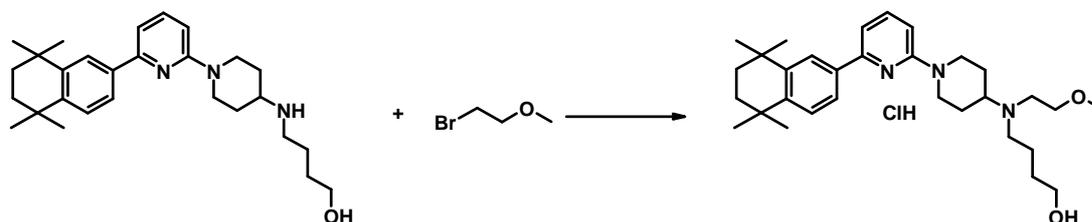
5 100 mg (0,23 mmol) de 4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butan-1-ol se disolvieron con 25 mg (0,23 mmol) de éter 3-cloropropilmetílico en 3 ml de n-butanol y se añadieron 38 mg (0,23 mmol) de yoduro potásico, así como 73 mg (0,69 mmol) de carbonato sódico y se agitaron 48 h a 120°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó hasta obtenerse un residuo. Éste se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice. El producto se transformó en clorhidrato con HCl metanólico.

Rendimiento: 27 mg. TR = 2,85 min (Método A), LCMS: 508 (M+H).

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,96 (dd, J = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8,3, 5,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,78 – 3,67 (m, 1H), 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,34 – 3,16 (m, 7H), 3,09 (dt, J = 15,2, 7,7 Hz, 2H), 2,16 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,02 – 1,72 (m, 6H), 1,67 (s, 4H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,26 (d, J = 9,1 Hz, 12H).

#### FS315:

15 4-[(3-Metoxi-propil)-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butan-1-ol



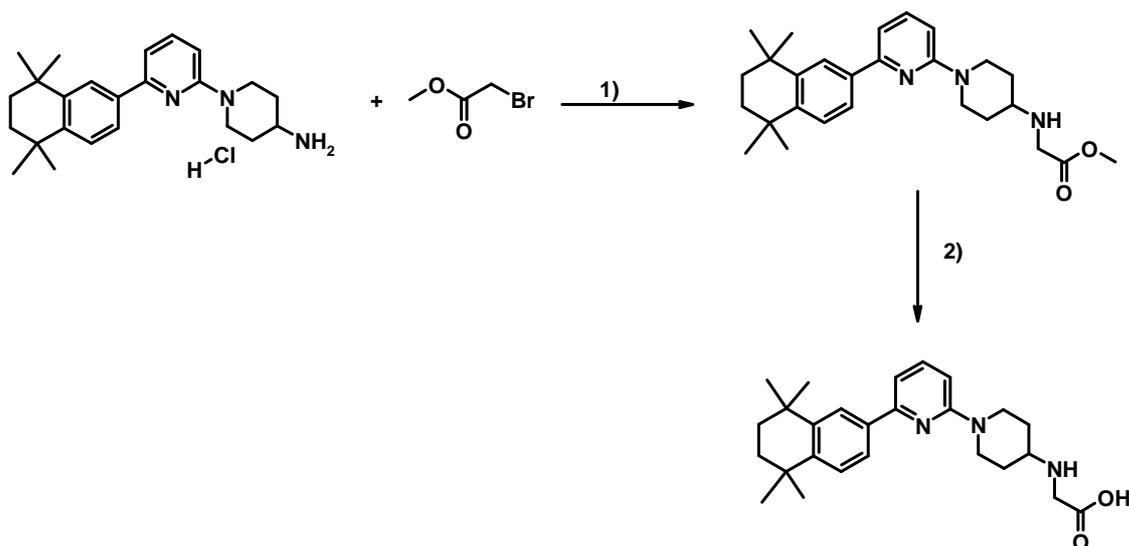
La preparación se realiza de forma análoga a FS314. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 33 mg. TR = 2,82 min (Método A), LCMS: 494 (M+H).

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,96 (dd, J = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,47 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 3H), 3,36 – 3,04 (m, 8H), 2,15 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,96 – 1,72 (m, 4H), 1,68 (s, 4H), 1,55 – 1,40 (m, 2H), 1,27 (d, J = 9,1 Hz, 12H).

#### FS316:

25 **Ácido acético:** 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-



Etapa 1:

150 mg (0,41 mmol) de clorhidrato de 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamina se disolvieron con 75  $\mu$ l (0,81 mmol) de éster metílico del ácido bromoacético en 3 ml de NMP y se añadieron 661 mg (2,03 mmol) de carbonato de cesio, así como 61 mg (0,41 mmol) de yoduro sódico. La mezcla de reacción se agitó 18 h a 110°C. Se añadieron de nuevo 38  $\mu$ l (0,41 mmol) de éster metílico del ácido bromoacético y se agitó otras 24 h a 110°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó hasta obtenerse un residuo. Éste se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice.

Etapa 2:

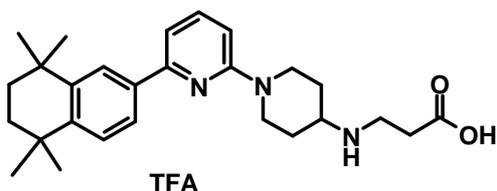
El producto de la etapa 1 se disolvió en 3 ml de THF/agua (10:1) y se añadieron 53 mg de LiOH. La mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. El THF se destiló, se acidificó ligeramente con HCl 1N y se purificó mediante HPLC prep.

Rendimiento: 3 mg. TR = 2,81 min (Método A), LCMS: 470 (M+H).

RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  7,98 (dd,  $J$  = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,63 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,27 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,23 (t,  $J$  = 12,4 Hz, 2H), 2,26 – 2,13 (m, 4H), 1,73 (dd,  $J$  = 12,9, 9,4 Hz, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,34 (s, 12H).

**FS317:**

**Ácido 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-propiónico:**



La preparación se realiza de forma análoga a FS316. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

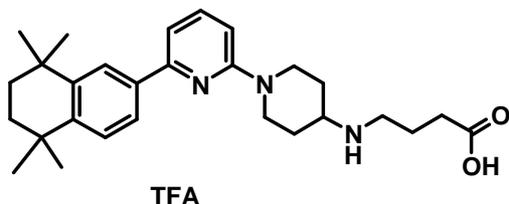
Rendimiento: 28 mg. TR = 2,61 min (Método A), LCMS: 436 (M+H).

RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  7,98 (dd,  $J$  = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 2H), 7,27 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 4,32 (d,  $J$  = 13,5 Hz, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,44 (t,  $J$  = 11,3

Hz, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 2,68 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,24 – 2,13 (m, 2H), 1,77 – 1,70 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,27 (d,  $J = 9,5$  Hz, 12H).

**FS318:**

5 **Ácido 4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butírico:**



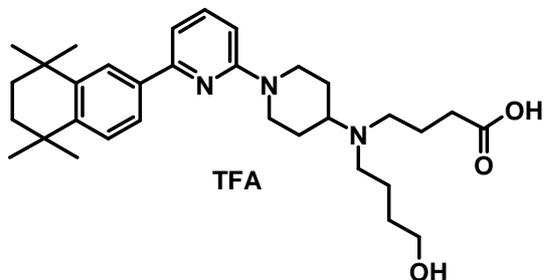
La preparación se realiza de forma análoga a FS316. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 37 mg. TR = 2,64 min (Método A), LCMS: 450 (M+H).

10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  7,99 (dd,  $J = 9,0, 7,4$  Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,35 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 3,61 – 3,55 (m, 2H), 3,44 (td,  $J = 11,3, 5,7$  Hz, 1H), 3,26 (t,  $J = 12,2$  Hz, 2H), 3,06 – 2,98 (m, 2H), 2,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,18 (d,  $J = 12,9$  Hz, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,77 – 1,63 (m, 4H), 1,29 (d,  $J = 12,6$  Hz, 12H).

**FS319:**

15 **Ácido 4-((4-Hidroxi-butil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butírico:**



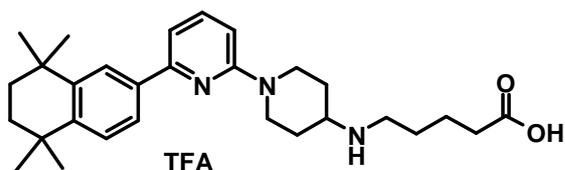
La preparación se realiza de forma análoga a FS316. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 106 mg. TR = 2,66 min (Método A), LCMS: 522 (M+H).

20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  7,99 (dd,  $J = 9,0, 7,4$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,32 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 3,76 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,60 (ddd,  $J = 6,6, 4,2, 2,6$  Hz, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 3,35 – 3,18 (m, 4H), 3,17 – 3,01 (m, 2H), 2,38 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,03 – 1,63 (m, 8H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,30 (d,  $J = 10,1$  Hz, 12H).

**FS320:**

25 **Ácido 5-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-pentanoico:**



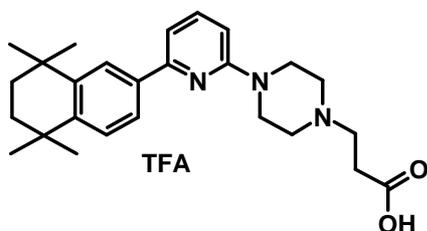
La preparación se realiza de forma análoga a FS316. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 26 mg. TR = 2,64 min (Método A), LCMS: 464 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 8,00 (dd, *J* = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,42 (dd, *J* = 13,6, 9,5 Hz, 1H), 3,25 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,29 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,78 – 1,56 (m, 8H), 1,30 (d, *J* = 10,3 Hz, 12H).

**FS321:**

**Ácido 3-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propiónico:**



10

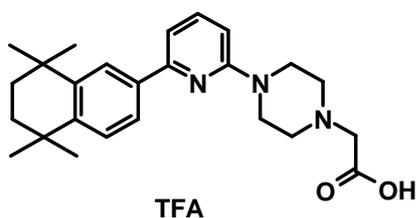
La preparación se realiza de forma análoga a FS316. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 78 mg. TR = 2,91 min (Método A), LCMS: 422 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,87 (dd, *J* = 8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 4,65 – 4,30 (m, 2H), 3,85 – 3,13 (m, 8H), 2,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,28 (d, *J* = 16,3 Hz, 12H).

**FS322:**

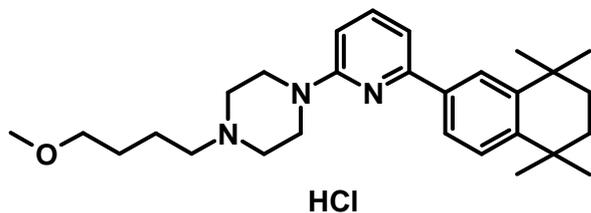
**Ácido {4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-acético:**



La preparación se realiza de forma análoga a FS316. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

20 Rendimiento: 37 mg. TR = 2,94 min (Método A), LCMS: 408 (M+H).

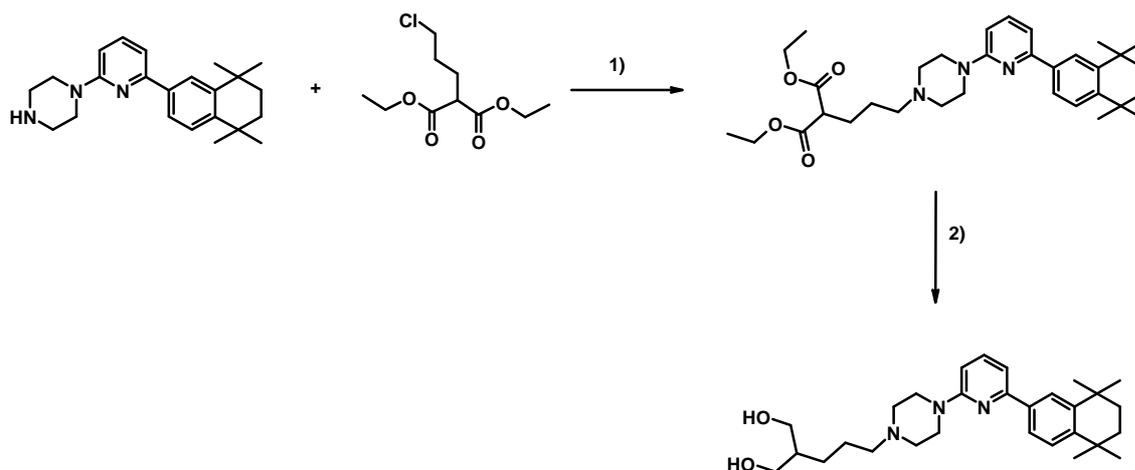
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,83 (dd, *J* = 11,4, 5,0 Hz, 2H), 7,67 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,49 (s, 8H), 1,69 (s, 4H), 1,29 (d, *J* = 13,8 Hz, 12H).

**FS323:****1-(4-Metoxi-butil)-4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina:**

La preparación se realiza de forma análoga a FS301. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

5 Rendimiento: 50 mg. TR = 3,06 min (Método A), LCMS: 436 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,91 (dd, *J* = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,64 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,37 – 3,30 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 7H), 1,82 – 1,72 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,60 – 1,52 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 14,4 Hz, 12H).

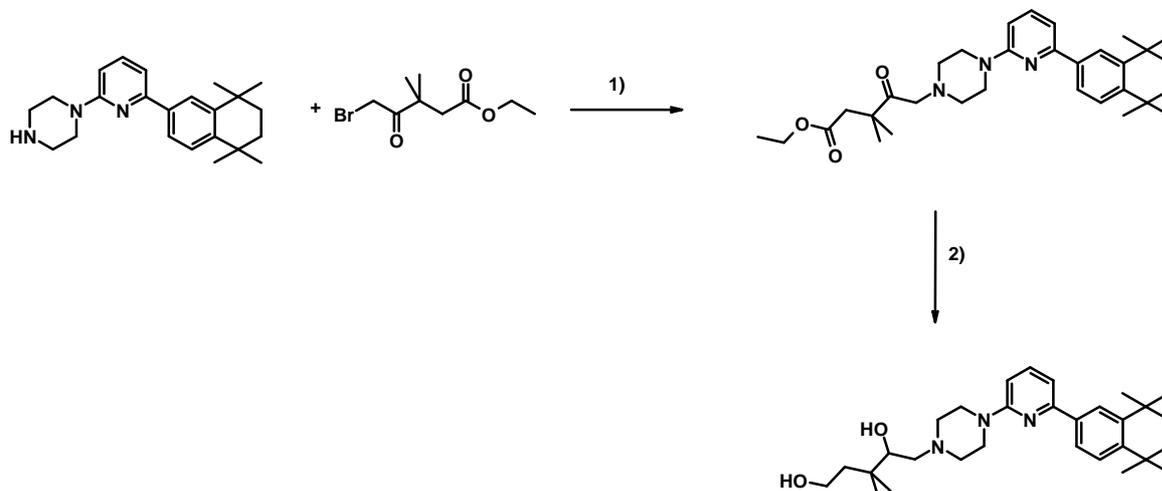
**10 FS324:****2-(3-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propil)-propano-1,3-diol**

La preparación se realiza de forma análoga a FS311.

Rendimiento: 20 mg. TR = 2,84 min (Método A), LCMS: 466 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,92 – 7,76 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 48,1, 9,9 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,52 – 3,34 (m, 6H), 3,24 – 3,07 (m, 4H), 1,86 – 1,73 (m, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,38 – 1,22 (m, 14H).

## FS325:

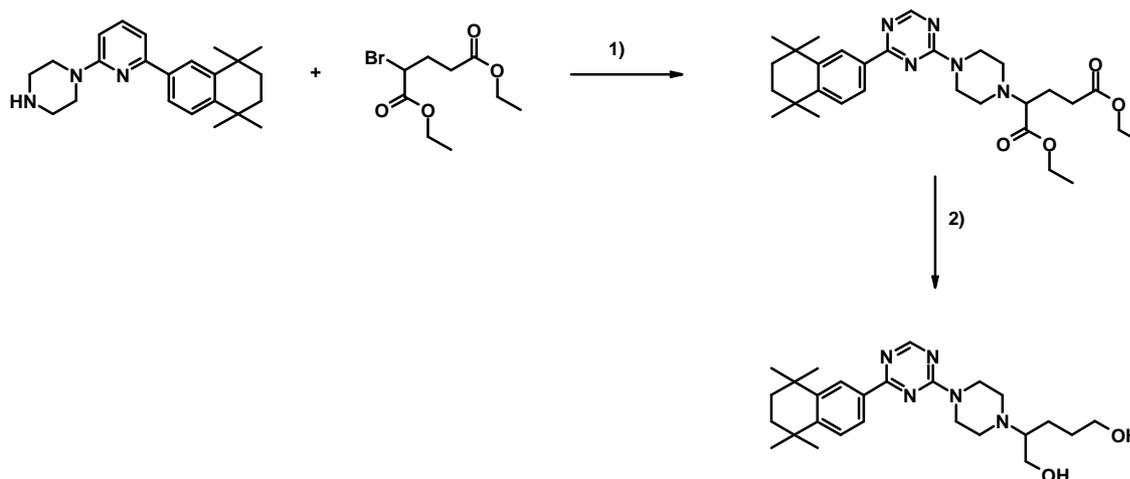
**3,3-Dimetil-5-(4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-pentano-1,4-diol**

5 La preparación se realiza de forma análoga a FS324.

Rendimiento: 31 mg. TR = 2,99 min (Método A), LCMS: 480 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 35,2, 13,7 Hz, 2H), 3,78 – 3,43 (m, 6H), 3,34 – 3,10 (m, 5H), 1,69 (s, 4H), 1,54 (dt, *J* = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 15,6 Hz, 12H), 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

## FS326:

**2-{4-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-pentano-1,5-diol**

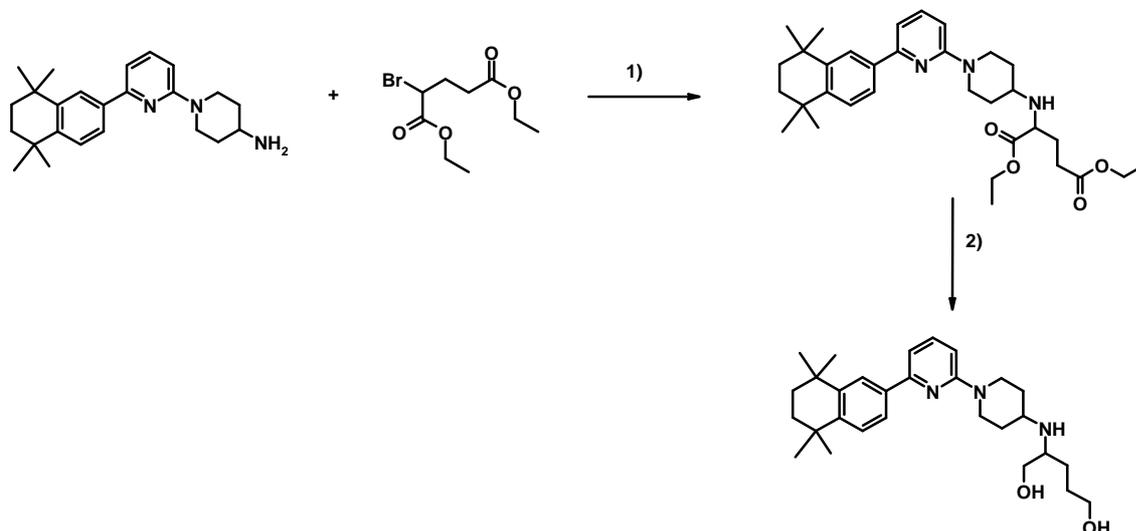
La preparación se realiza de forma análoga a FS324.

15 Rendimiento: 8 mg. TR = 2,65 min (Método A), LCMS: 454 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 8,92 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 4,95 (t, *J* = 64,3 Hz, 2H), 3,88 (dd, *J* = 13,0, 2,8 Hz, 1H), 3,79 – 3,23 (m, 10H), 1,89 – 1,78 (m, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 5H), 1,65 – 1,41 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 16,3 Hz, 12H).

## FS327:

## 2-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-pentano-1,5-diol



5 La preparación se realiza de forma análoga a FS324.

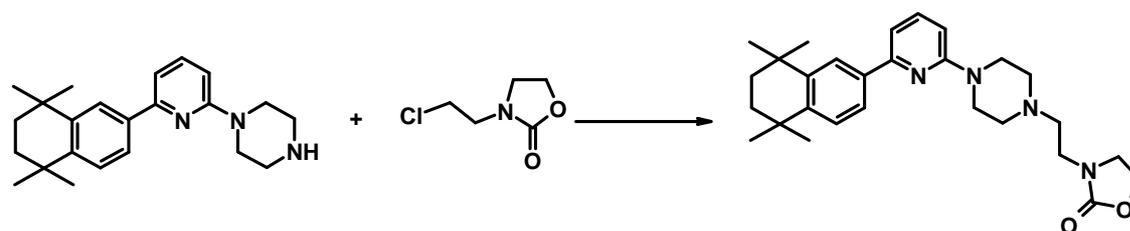
Rendimiento: 11 mg. TR = 2,57 min (Método A), LCMS: 466 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 8,00 (dd, *J* = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (dt, *J* = 18,3, 5,1 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,52 – 3,42 (m, 2H), 3,33 – 3,21 (m, 3H), 2,25 – 2,14 (m, 2H), 1,81 – 1,66 (m, 8H), 1,65 – 1,45 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 13,3 Hz, 12H).

10

## FS328:

## 3-(2-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-etil)-oxazolidin-2-ona



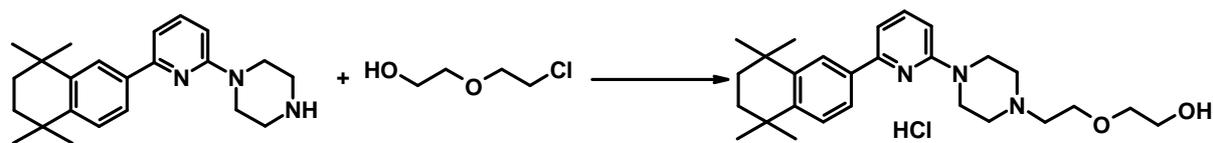
La preparación se realiza de forma análoga a FS301.

15 Rendimiento: 75 mg. TR = 2,93 min (Método A), LCMS: 463 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,91 (dd, *J* = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 2H), 3,61 (dd, *J* = 10,8, 4,9 Hz, 4H), 3,43 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,60 – 3,10 (a, 8H), 1,68 (s, 4H), 1,27 (d, *J* = 15,6 Hz, 12H).

## FS329

20 2-(2-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-etoxi)-etanol



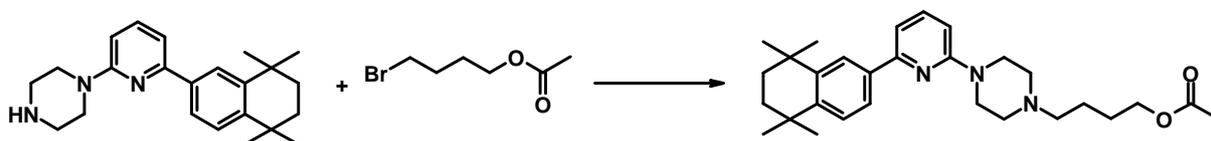
La preparación se realiza de forma análoga a FS301.

Rendimiento: 51 mg. TR = 2,88 min (Método A), LCMS: 438 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,90 (dd, *J* = 8,6, 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,46 (b, 2H), 3,83 – 3,79 (m, 2H), 3,76 – 3,45 (m, 8H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 3,27 (a, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,28 (d, *J* = 15,9 Hz, 12H).

#### FS401:

**Acetato del ácido 4-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butírico:**



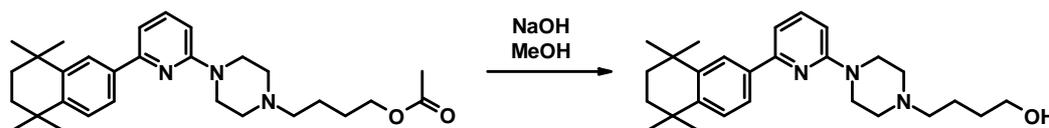
10 100 mg (0,29 mmol) de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina se disuelven en 2 ml de DMF y se añaden 47 mg (0,29 mmol) de carbonato potásico. A continuación se añaden 42 μl (0,29 mmol) de 4-bromo-butilacetato y la mezcla se agita 24 h a 50°C. A continuación se añaden otros 11 μl (0,07 mmol) de 4-bromo-butilacetato y la mezcla se agita otras 48 h a 50°C. La mezcla de reacción se evapora, se añade agua al residuo, se basifica con NaOH 1N y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice.

15

133 mg, aceite. TR = 2,88 min (Método B), LCMS: 464 (M+H).

#### FS402:

**4-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**



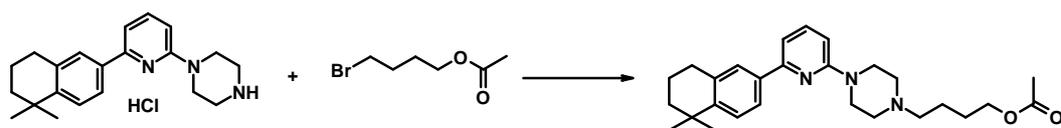
20 133 mg (0,29 mmol) de acetato del ácido 3-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propílico se disuelven en 4ml de metanol y se añaden 430 μl (0,43 mmol) de NaOH 1N. La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. A continuación se neutraliza con 430 μl de HCl 1N, el disolvente se destila y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice de fase reversa.

78 mg, sólido blanco. TR = 2,69 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,91 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,5, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,52 (d, *J* = 14,1, 2H), 3,65 (d, *J* = 11,7, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,2, 2H), 3,30 (t, *J* = 12,5, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 4H), 1,82 – 1,73 (m, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 18,4, 12H).

#### FS403:

**Acetato del ácido 4-{4-[6-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

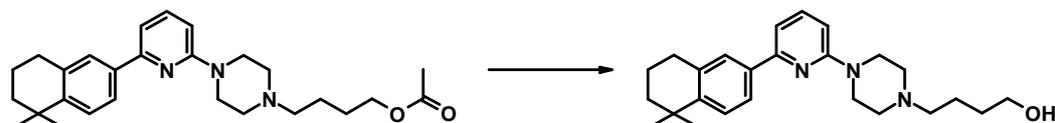


La preparación se realiza de forma análoga a FS401 mediante el uso de 2 equiv. de carbonato potásico.

Rendimiento: 89 mg, aceite amarillo. TR = 2,83 min (Método B), LCMS: 436 (M+H).

**FS404:**

5 **4-{4-[6-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**

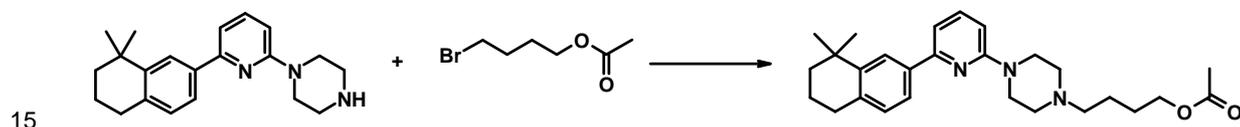


La preparación se realiza de forma análoga a FS402.

Rendimiento: 48 mg, sólido blanco. TR = 2,64 min (Método B), LCMS: 394 (M+H).

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,80 (t, J = 8,0, 1H), 7,74 (d, J = 8,2, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,3, 1H), 7,28 (d, J = 7,5, 1H), 7,02 (d, J = 8,6, 1H), 4,54 (d, J = 14,0, 2H), 3,65 (d, J = 11,5, 2H), 3,49 (t, J = 6,1, 2H), 3,32 (t, J = 12,3, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 4H), 2,82 (t, J = 6,3, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 4H), 1,72 – 1,65 (m, 2H), 1,56 – 1,48 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

**FS405: Acetato del ácido 4-{4-[6-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

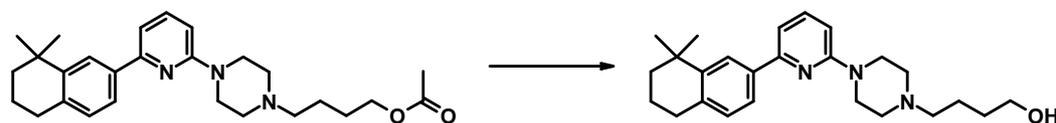


La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 81 mg, aceite incoloro. TR = 2,70 min (Método B), LCMS: 436 (M+H).

**FS406:**

20 **4-{4-[6-(8,8-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**



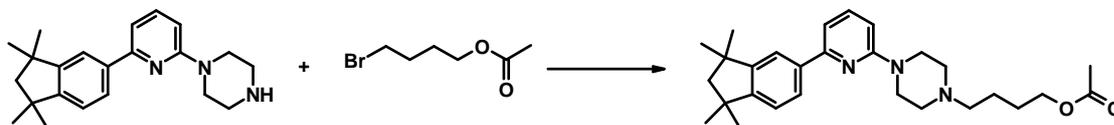
La preparación se realiza de forma análoga a FS402.

Rendimiento: 49 mg, aceite viscoso. TR = 2,63 min (Método B), LCMS: 394 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,96 (d, J = 1,5, 1H), 7,76 (t, J = 8,0, 1H), 7,70 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,31 (d, J = 7,5, 1H), 7,14 (d, J = 8,0, 1H), 6,99 (d, J = 8,5, 1H), 4,53 (d, J = 13,9, 2H), 3,65 (d, J = 11,8, 2H), 3,48 (t, J = 6,1, 2H), 3,30 (t, J = 12,7, 2H), 3,25 – 3,09 (m, 4H), 2,78 (t, J = 6,3, 2H), 1,83 – 1,74 (m, 4H), 1,70 – 1,65 (m, 2H), 1,55 – 1,48 (m, 2H), 1,33 (s, 6H).

**FS407:**

**Acetato del ácido 4-{4-[6-(1,1,3,3-tetrametil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

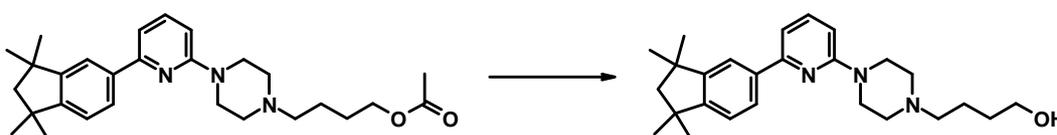


La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

- 5 Rendimiento: 50 mg, aceite incoloro. TR = 2,93 min (Método B), LCMS: 450 (M+H).

**FS408:**

**4-{4-[6-(1,1,3,3-Tetrametil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**



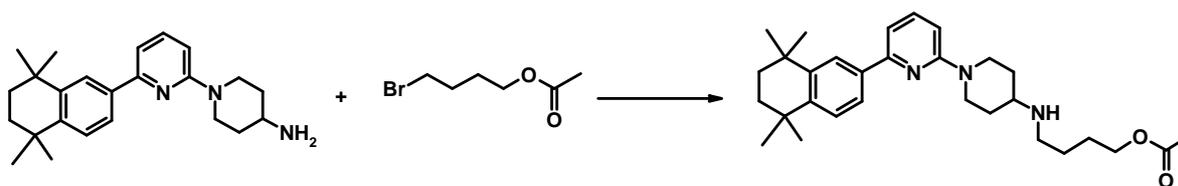
La preparación se realiza de forma análoga a FS402.

- 10 Rendimiento: 44 mg, aceite viscoso. TR = 2,71 min (Método B), LCMS: 408 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,9, 1,5, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,2, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,8, 1H), 4,53 (d, *J* = 13,9, 2H), 3,68 (d, *J* = 11,8, 2H), 3,53 – 3,39 (m, 4H), 3,26 – 3,13 (m, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,88 – 1,74 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 10,0, 12H).

**FS409:**

- 15 **Acetato del ácido 4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butílico:**

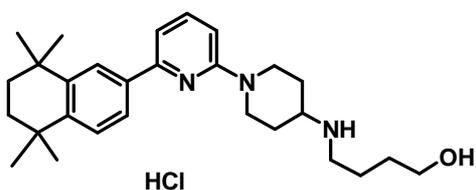


La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 60 mg, aceite amarillo. TR = 2,90 min (Método A), LCMS: 478 (M+H).

**FS410:**

**4-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butan-1-ol:**



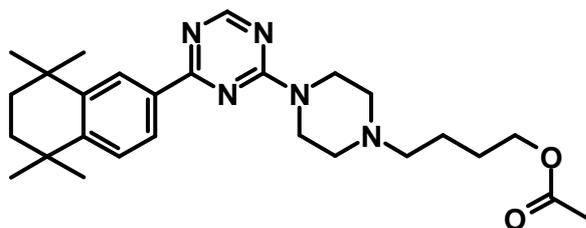
La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 25 mg, sólido de color beige. TR = 2,76 min (Método B), LCMS: 436 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,04 (dd, *J* = 8,9, 7,5, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,56 (dt, *J* = 14,4, 5,0, 2H), 7,34 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,4, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,7, 2H), 3,54 – 3,42 (m, 3H), 3,33 – 3,25 (m, 2H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,22 (d, *J* = 10,3, 2H), 1,75 (d, *J* = 20,1, 8H), 1,60 – 1,53 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 12,9, 12H).

**FS411:**

**Acetato del ácido 4-{4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

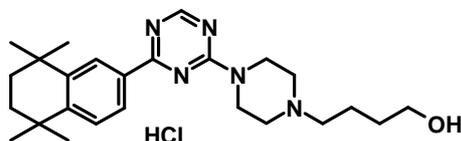


10 La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 65 mg, residuo oleoso. TR = 2,97 min (Método A), LCMS: 466 (M+H).

**FS412:**

**4-{4-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**



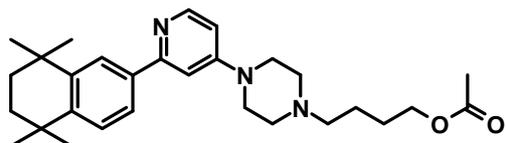
15 La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 30 mg, sólido de color beige. TR = 2,83 min (Método A), LCMS: 424 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,86 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,3, 1,9, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4, 1H), 4,91 (d, *J* = 67,8, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,25 – 3,07 (m, 4H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,55 – 1,44 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 14,4, 12H).

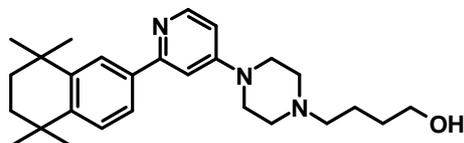
20 **FS413:**

**Acetato del ácido 4-{4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-4-il]-piperazin-1-il}-butílico:**



La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 56 mg, residuo oleoso. TR = 2,31 min (Método B), LCMS: 464 (M+H).

**FS414:****4-{4-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-piridin-4-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**

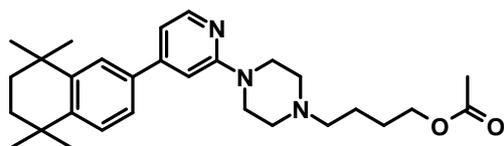
La preparación se realiza de forma análoga a FS402.

- 5 Rendimiento: 50 mg, aceite incoloro. TR = 1,97 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,32 (d, J = 7,3, 1H), 7,74 (d, J = 2,0, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 2,0, 1H), 7,54 (d, J = 8,3, 1H), 7,44 (d, J = 2,6, 1H), 7,25 (dd, J = 7,4, 2,7, 1H), 4,64 – 4,47 (m, 2H), 3,72 – 3,48 (m, 4H), 3,45 (t, J = 6,1, 2H), 3,23 – 3,16 (m, 4H), 1,81 – 1,64 (m, 6H), 1,55 – 1,42 (m, 2H), 1,26 (t, J = 15,2, 12H).

**FS415:**

- 10 **Acetato del ácido 4-{4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

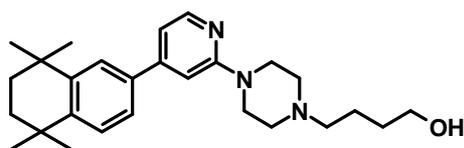


La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 108 mg, residuo oleoso. TR = 2,53 min (Método B), LCMS: 464 (M+H).

**FS416:**

- 15 **4-{4-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**

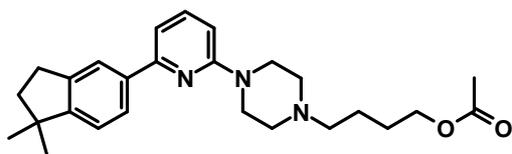


La preparación se realiza de forma análoga a FS402.

Rendimiento: 82 mg, sólido blanco. TR = 2,43 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,20 (d, J = 6,6, 1H), 7,78 (d, J = 2,0, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 2,0, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3, 1H), 7,45 (dd, J = 6,6, 1,4, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,65 (d, J = 50,2, 4H), 3,48 (t, J = 6,1, 2H), 3,22 (d, J = 8,0, 3H), 1,85 – 1,73 (m, 2H), 1,71 (s, 4H), 1,50 (td, J = 13,7, 6,7, 2H), 1,32 (d, J = 19,5, 12H).

**FS417:****Acetato del ácido 4-{4-[6-(1,1-dimetil-indan-5-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

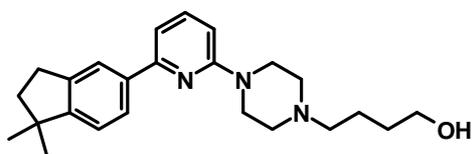


La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 77 mg, aceite amarillo. TR = 1,85 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

**FS418:**

5 **4-{4-[6-(1,1-Dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**



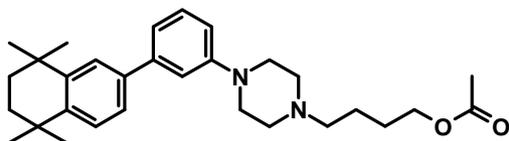
La preparación se realiza de forma análoga a FS402.

Rendimiento: 69 mg, aceite incoloro. TR = 1,66 min (Método B), LCMS: 380 (M+H).

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,85 – 7,74 (m, 3H), 7,28 (dd, *J* = 7,6, 5,0, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,9, 2H), 3,65 (d, *J* = 12,5, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,30 (t, *J* = 13,0, 2H), 3,24 – 3,09 (m, 4H), 2,94 (t, *J* = 7,2, 2H), 1,94 (dd, *J* = 11,9, 4,6, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,56 – 1,47 (m, 2H), 1,27 (s, 7H).

**FS419:**

**Acetato del ácido 4-{4-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-butílico:**



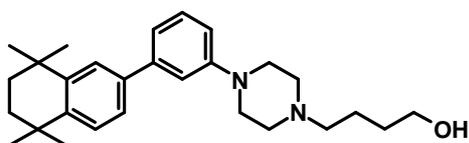
15 La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 108 mg, aceite incoloro. TR = 3,03 min (Método B), LCMS: 463 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) 7,47 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,2, 1,9, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,3, 2H), 3,90 (d, *J* = 12,5, 2H), 3,58 (d, *J* = 10,7, 2H), 3,24 – 2,99 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,56 (m, 6H), 1,23 (t, *J* = 12,9, 12H).

20 **FS420:**

**4-{4-[3-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**



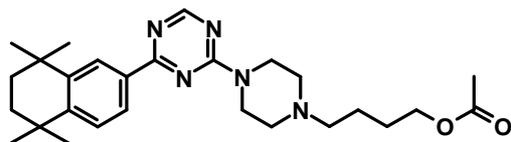
La preparación se realiza de forma análoga a FS402.

Rendimiento: 79 mg, aceite incoloro. TR = 2,91 min (Método B), LCMS: 421 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,48 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,29 (t, J = 7,9, 1H), 7,15 (a, 1H), 7,08 (d, J = 7,7, 1H), 6,95 (dd, J = 8,1, 2,0, 1H), 3,91 (d, J = 13,1, 2H), 3,58 (d, J = 11,7, 2H), 3,45 (t, J = 6,1, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 4H), 3,07 (t, J = 11,9, 2H), 1,74 (dt, J = 15,5, 7,7, 2H), 1,64 (s, 4H), 1,52 – 1,43 (m, 2H), 1,25 (d, J = 15,2, 12H).

5 **FS421:**

**Acetato del ácido 4-{4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

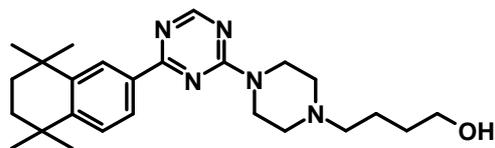


La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

10 Rendimiento: 65 mg, aceite. TR = 2,97 min (Método A), LCMS: 466 (M+H).

**FS422:**

**4-{4-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol**



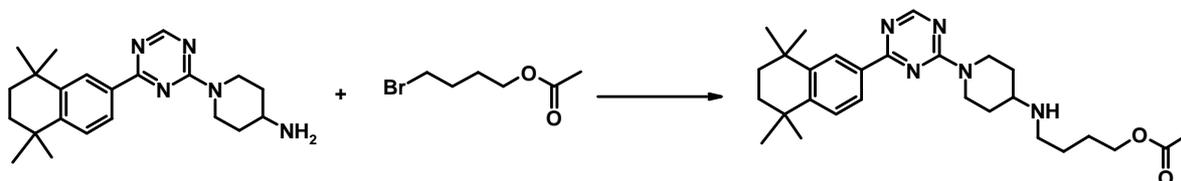
La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

15 Rendimiento: 30 mg, sólido amarillo. TR = 2,83 min (Método A), LCMS: 424 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,86 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,9, 1H), 8,11 (dd, J = 8,3, 1,9, 1H), 7,51 (d, J = 8,4, 1H), 4,91 (d, J = 67,8, 2H), 3,58 (d, J = 71,3, 4H), 3,45 (t, J = 6,1, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 4H), 1,82 – 1,71 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,52 – 1,45 (m, 2H), 1,28 (d, J = 14,4, 12H).

**FS423:**

20 **Acetato del ácido 4-{1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-ilamino}-butílico:**

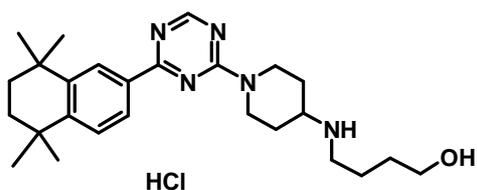


La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 16 mg, aceite incoloro, TR = 2,69 min (Método B), LCMS: 480 (M+H).

25 **FS424:**

**4-{1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-ilamino}-butan-1-ol:**



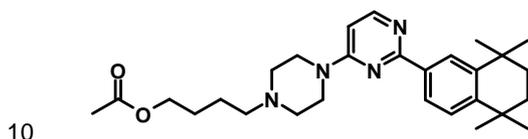
La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 22 mg, sólido de color beige. TR = 2,49 min (Método B), LCMS: 438 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,89 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 2,0, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5, 1H), 5,02 (d, *J* = 14,0, 1H), 4,89 (d, *J* = 14,3, 1H), 3,45 (t, *J* = 6,0, 2H), 3,28 (c, *J* = 13,1, 2H), 2,99 – 2,93 (m, 2H), 2,27 – 2,18 (m, 2H), 1,75 – 1,59 (m, 8H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 18,6, 12H).

**FS425:**

**Acetato del ácido 4-{4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

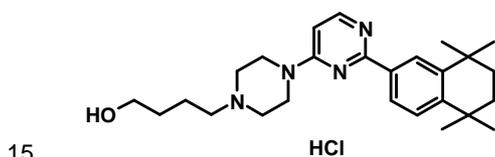


La preparación se realiza de forma análoga a FS401. El producto se hace reaccionar a continuación directamente.

TR = 2,54 min (Método A), LCMS: 465 (M+H).

**FS426:**

**4-{4-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol:**



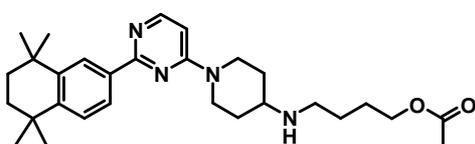
La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 34 mg, sólido de color beige. TR = 2,41 min (Método A), LCMS: 423 (M+H).

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,29 (a, 1H), 4,59 (a, 1H), 3,55 – 3,85 (m, 4H), 3,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,35 – 3,18 (m, 4H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,75 (s, 4H), 1,61 – 1,52 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 23,2 Hz, 12H).

**FS427:**

**Acetato del ácido 4-{1-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamino}-butílico:**

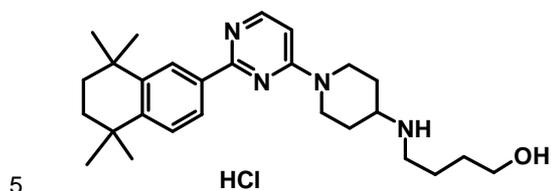


La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 38 mg, TR = 2,56 min (Método A), LCMS: 479 (M+H).

**FS428:**

**4-{1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamino}-butan-1-ol**



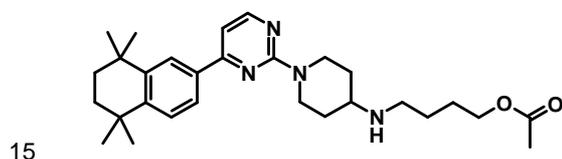
La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 12 mg, sólido de color beige. TR = 2,46 min (Método A), LCMS: 437 (M+H).

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 3H), 3,35 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,01 – 2,92 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,77 – 1,57 (m, 8H), 1,55 – 1,47 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 21,5 Hz, 12H).

**FS429:**

**Acetato del ácido 4-{1-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamino}-butílico:**

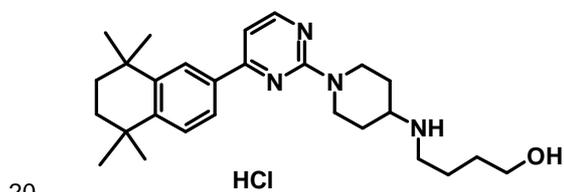


La preparación se realiza de forma análoga a FS401.

Rendimiento: 37 mg, TR = 2,89 min (Método A), LCMS: 479 (M+H).

**FS430:**

**4-{1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamino}-butan-1-ol**



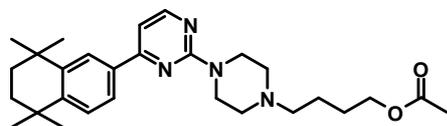
La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 8 mg, sólido de color beige. TR = 2,76 min (Método A), LCMS: 437 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,72 (a, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 3H), 3,27 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 2H), 2,23 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 8H), 1,56 – 1,48 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 19,3 Hz, 12H).

**FS431:**

**Acetato del ácido 4-{4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)]-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

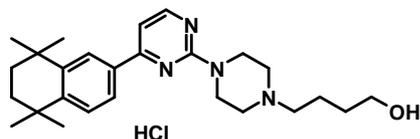


5 La preparación se realiza de forma análoga a FS401. El producto crudo se utiliza directamente en la disociación del acetilo.

TR = 3,10 min (Método A), LCMS: 465 (M+H).

**FS432:**

**4-{4-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)]-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol**



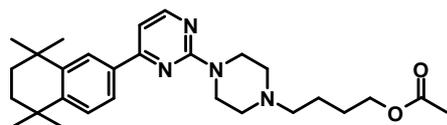
10 La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 42 mg, sólido de color beige. TR = 2,96 min (Método A), LCMS: 423 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,55 – 3,38 (m, 4H), 3,26 – 3,06 (m, 4H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,58 – 1,45 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 20,5 Hz, 12H).

15 **FS433:**

**Acetato del ácido 4-{4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)]-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-butílico:**

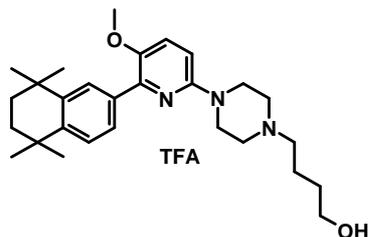


20 La preparación se realiza de forma análoga a FS401. El producto crudo se utiliza directamente en la disociación del acetilo.

TR = 3,15 min (Método A), LCMS: 494 (M+H).

**FS434:**

**4-{4-[5-Metoxi-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol**



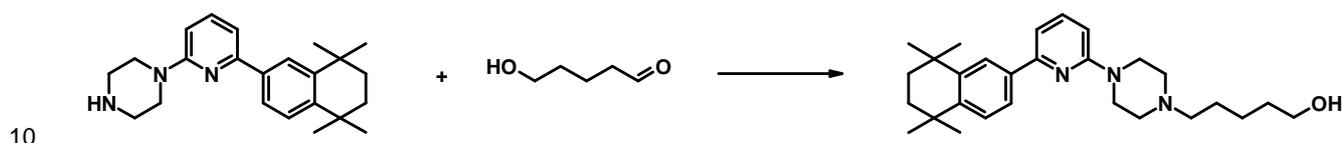
La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 14 mg, aceite incoloro. TR = 2,98 min (Método A), LCMS: 452 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,82 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,40 – 3,30 (m, 2H), 3,20 – 3,08 (m, 4H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,26 (s, 12H).

#### FS501:

**Preparación de 5-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**



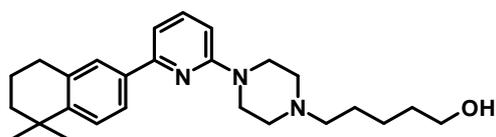
15 100 mg (0,29 mmol) de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina se disuelven en 5 ml de THF y se añaden 200 µl de ácido acético glacial y se adicionan 58 mg (0,57 mmol) de 5-hidroxi-pentanal. La mezcla de reacción se agita durante 15 min. Finalmente se añaden 128 mg (0,57 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente y a continuación se filtra. Las aguas madre se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía de fase reversa.

Rendimiento: 64 mg, sólido blanco. TR = 2,69 min (Método B), LCMS: 436 (M+H).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,90 – 7,84 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 8,2, 1,9, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,9, 2H), 3,68 (d, *J* = 11,6, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,3, 2H), 3,40 (t, *J* = 12,4, 2H), 3,24 – 3,14 (m, 4H), 1,79 – 1,72 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,47 – 1,37 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 13,5, 12H)

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a FS501. Cuando se utilizó el hidrocloreto como educto, se suspendió el educto en 2 equivalentes de DIPEA en THF, se agitó durante 30 min y finalmente se añadió ácido acético glacial, aldehído y un agente reductor. .

25 **FS502: 5-{4-[6-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**



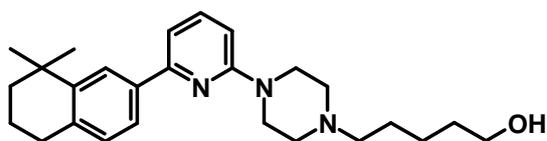
La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 92 mg, sólido de color beige. TR = 2,65 min (Método B), LCMS: 408 (M+H).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,7, 2H), 3,69 (d, *J* = 11,3, 2H), 3,49 (t, *J* = 6,2, 3H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 3,29 – 3,15 (m, 4H), 2,85 (t, *J* = 6,3, 2H), 1,87 – 1,67 (m, 6H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,43 (dd, *J* = 14,8, 7,9, 2H), 1,31 (s, 6H).

#### FS503:

**5-{4-[6-(8,8-Dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**



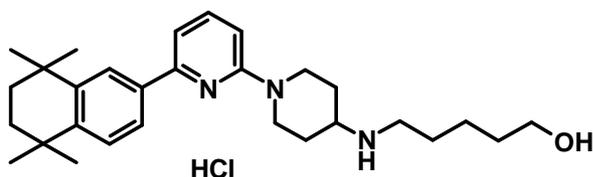
La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 99 mg, aceite amarillo, TR = 2,59 min (Método B), LCMS: 408 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,96 (s, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,4, 1H), 7,14 (d, J = 8,0, 1H), 6,98 (d, J = 8,0, 1H), 4,52 (d, J = 14,1, 2H), 3,65 (d, J = 12,0, 2H), 3,45 (t, J = 6,3, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 3,10 (m, 4H), 2,78 (t, J = 6,2, 2H), 1,83 – 1,64 (m, 6H), 1,53 – 1,46 (m, 2H), 1,39 (dd, J = 15,1, 7,9, 2H), 1,32 (s, 6H).

**FS504:**

10 **5-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-pentan-1-ol:**



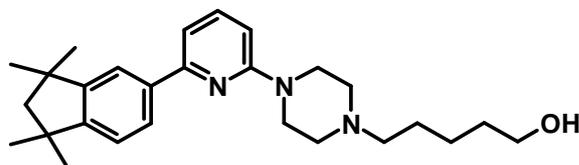
La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 24 mg, sólido amarillo pálido. TR = 2,77 min (Método A), LCMS: 450 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,03 (dd, J = 9,0, 7,5, 1H), 7,74 (d, J = 1,8, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,33 (d, J = 9,0, 1H), 7,20 (d, J = 7,3, 1H), 4,40 (d, J = 13,4, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 3H), 3,27 (t, J = 12,1, 2H), 3,03 – 2,98 (m, 2H), 2,21 (d, J = 10,3, 2H), 1,78 – 1,63 (m, 8H), 1,55 – 1,39 (m, 4H), 1,33 (d, J = 13,0, 12H).

**FS505:**

**5-{4-[6-(1,1,3,3-Tetrametil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**



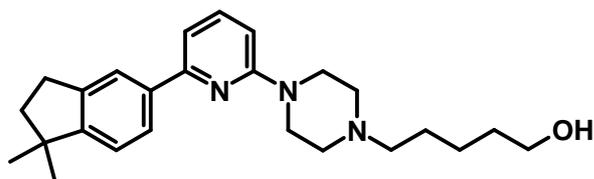
20 La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 98 mg, aceite. TR = 2,72 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,88 – 7,79 (m, 2H), 7,72 (d, J = 1,4, 1H), 7,30 (dd, J = 10,4, 7,7, 2H), 7,08 (d, J = 8,6, 1H), 4,54 (d, J = 13,9, 2H), 3,67 (d, J = 12,5, 2H), 3,46 (t, J = 6,3, 2H), 3,36 (t, J = 12,5, 2H), 3,25 – 3,12 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,74 (dt, J = 15,5, 7,9, 2H), 1,52 (dt, J = 13,9, 6,8, 2H), 1,46 – 1,28 (m, 14H).

25 **FS506:**

**5-{4-[6-(1,1-Dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**



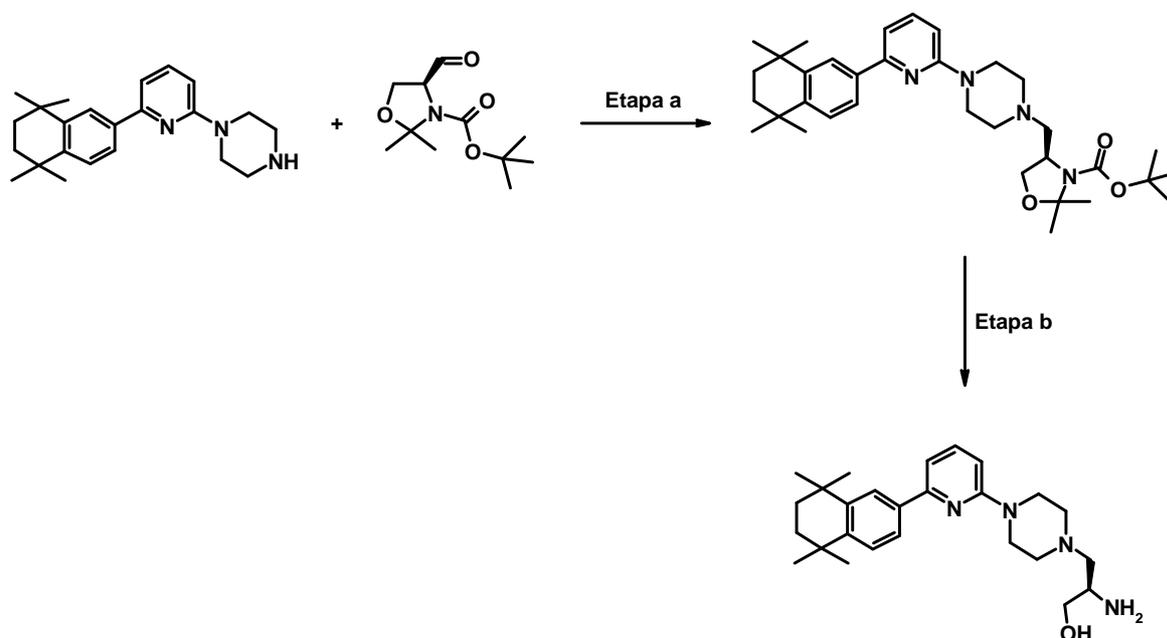
La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 105 mg, aceite viscoso. TR = 1,71 min (Método C), LCMS: 394 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,90 (t, J = 8,1, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 10,1, 7,7, 2H), 7,14 (d, J = 8,7, 1H), 4,55 (d, J = 14,4, 2H), 3,68 (d, J = 12,0, 2H), 3,48 (t, J = 6,3, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,29 – 3,09 (m, 4H), 2,97 (t, J = 7,2, 2H), 1,97 (t, J = 7,2, 2H), 1,76 (dt, J = 15,5, 7,8, 2H), 1,58 – 1,37 (m, 4H), 1,28 (s, 6H).

#### FS507:

**(R)-2-Amino-3-(4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-propan-1-ol:**



#### 10 Etapa a:

La transformación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 220 mg, aceite. TR = 3,59 min (Método A), LCMS: 563 (M+H).

#### Etapa b:

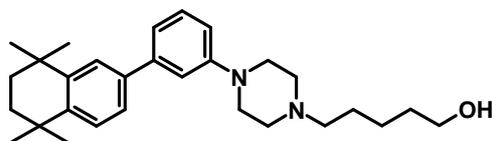
La disociación del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201.

15 Rendimiento: 51 mg, sólido amarillo. TR = 2,78 min (Método A), LCMS: 423 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,3, 1,9, 1H), 7,47 (d, J = 8,3, 1H), 7,31 (d, J = 7,5, 1H), 7,12 (d, J = 8,7, 1H), 4,02 (a, 3H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,73 (ddd, J = 16,9, 11,6, 4,9, 2H), 3,55 (dd, J = 14,1, 4,6, 6H), 3,40 (dd, J = 14,2, 6,6, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,32 (d, J = 17,6, 12H).

#### FS508:

## 5-{4-[3-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:



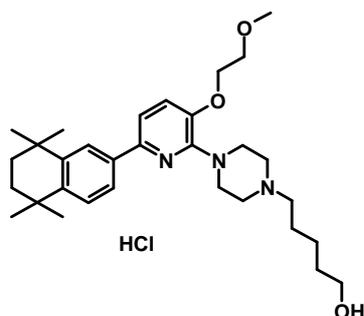
La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 165 mg, aceite amarillo. TR = 2,88 min (Método B), LCMS: 435 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,54 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,1, 1,9, 1H), 3,97 (d, *J* = 12,8, 2H), 3,64 (d, *J* = 11,5, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,2, 2H), 3,29 – 3,07 (m, 6H), 1,84 – 1,68 (m, 6H), 1,59 – 1,38 (m, 4H), 1,31 (d, *J* = 15,1, 12H).

## FS509:

- 10 5-{4-[3-(2-Metoxi-etoxi)-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:



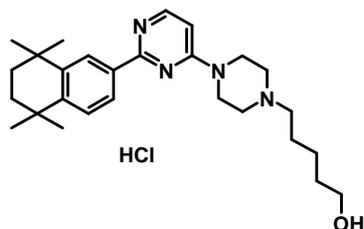
La preparación se realiza de forma análoga a FS501. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 36 mg, aceite amarillo. TR = 3,15 min (Método A), LCMS: 510 (M+H).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,90 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,2, 1,7, 1H), 7,42 (dt, *J* = 14,7, 8,3, 3H), 4,33 (d, *J* = 13,5, 2H), 4,25 – 4,20 (m, 2H), 3,78 – 3,72 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 11,6, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,3, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,36 – 3,15 (m, 6H), 1,73 (d, *J* = 24,6, 6H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 7,3, 2H), 1,31 (d, *J* = 21,0, 12H).

## FS510:

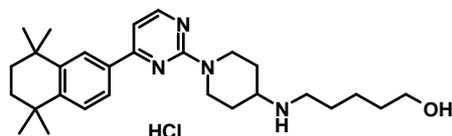
## 5-{4-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:



- 20 La preparación se realiza de forma análoga a FS501. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 77 mg, sólido de color beige. TR = 2,43 min (Método A), LCMS: 437 (M+H).

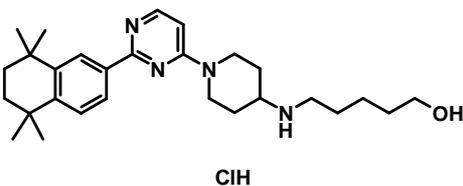
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,03 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,06 (dd,  $J = 8,4, 1,9$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 4,77 (a, 1H), 3,6 – 4,1 (superpuesto, 6H), 3,42 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 4H), 1,84 – 1,61 (m, 6H), 1,53 – 1,41 (m, 2H), 1,41 – 1,19 (m, 14H).

**FS 511:**5 **5-{1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-2-il]-piperidin-4-ilamino}-pentan-1-ol:**

La preparación se realiza de forma análoga a FS501 mediante el uso de 1 equiv. de 5-hidroxipentanal. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 23 mg, sólido de color beige. TR = 2,80 min (Método A), LCMS: 451 (M+H).

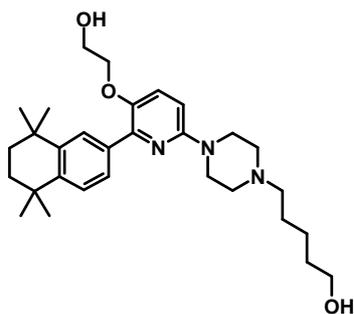
10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO/ATF deuterado)  $\delta$  8,51 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J = 8,4, 1,9$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J = 20,1, 7,4$  Hz, 2H), 4,77 (a, 2H), 3,54 – 3,42 (m, 3H), 3,26 (t,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,24 (d,  $J = 10,3$  Hz, 2H), 1,78 – 1,61 (m, 8H), 1,55 – 1,39 (m, 4H), 1,33 (d,  $J = 16,5$  Hz, 12H).

**FS512:**15 **5-{1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamino}-pentan-1-ol:**

La preparación se realiza de forma análoga a FS511. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 30 mg, sólido de color beige. TR = 2,49 min (Método A), LCMS: 451 (M+H).

20 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado)  $\delta$  8,39 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,01 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,26 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 4,45 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 3,55 (dd,  $J = 13,3, 9,2$  Hz, 1H), 3,49 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,42 (t,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 3,06 – 2,97 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,80 – 1,63 (m, 8H), 1,57 – 1,49 (m, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 2H), 1,34 (d,  $J = 22,5$  Hz, 12H).

**FS 513:**25 **5-{4-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**

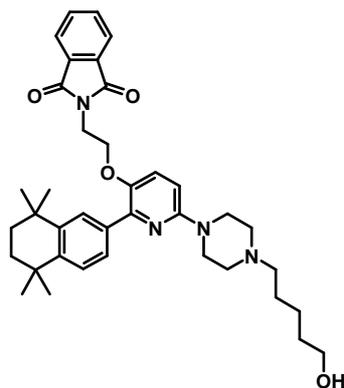
La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 63 mg, sólido de color beige. TR = 2,75 min (Método A), LCMS: 496 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 9,1, 1,7 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,73 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,61 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,26 – 3,07 (m, 6H), 1,78 – 1,63 (m, 6H), 1,53 – 1,44 (m, 2H), 1,40 – 1,34 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 12H).

**FS514:**

**2-{2-[6-[4-(5-Hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-isoindol-1,3-diona:**



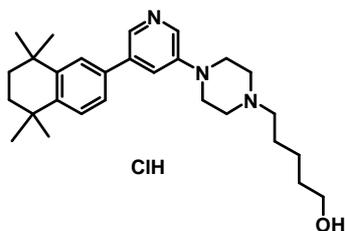
10

La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 74 mg. TR = 3,14 min (Método A), LCMS: 625 (M+H).

**FS515:**

**5-{4-[5-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**



15

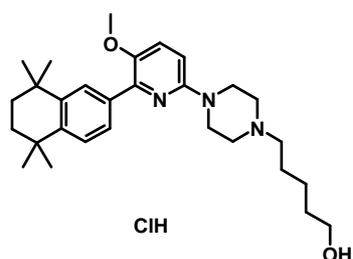
La preparación se realiza de forma análoga a FS501. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 29 mg, sólido de color beige. TR = 2,51 min (Método A), LCMS: 436 (M+H).

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,58 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 2H), 4,31 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,71 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,23 (dd, *J* = 21,1, 12,8 Hz, 4H), 1,81 (dt, *J* = 16,1, 8,0 Hz, 2H), 1,75 (s, 4H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,53 – 1,41 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 17,0 Hz, 12H).

**FS516:**

**5-{4-[5-Metoxi-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**

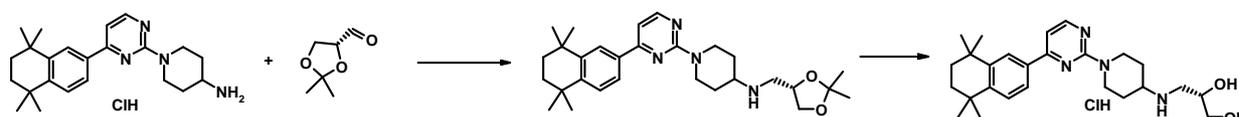


La preparación se realiza de forma análoga a FS501. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 70 mg, aceite viscoso. TR = 3,05 min (Método A), LCMS: 466 (M+H).

**FS517:**

- 5 **(S)-3-(1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-2-il]-piperidin-4-ilamino)-propano-1,2-diol:**



La preparación se realiza de forma análoga a FS511. El producto intermedio se disolvió en metanol para disociar el acetal, se añadió HCl metanólico y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa y se transformó en clorhidrato con HCl metanólico.

10

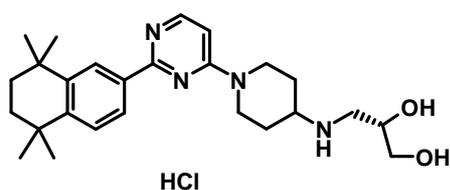
Rendimiento: 16 mg, aceite viscoso. TR = 2,70 min (Método A), LCMS: 439 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,49 (d, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (a 2H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 2H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 3,28 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,19 (dd, *J* = 12,6, 2,8 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 12,6, 9,5 Hz, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 2H), 1,85 – 1,69 (m, 6H), 1,34 (d, *J* = 20,5 Hz, 12H).

15

**FS518:**

- (S)-3-(1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamino)-propano-1,2-diol:**



20 La preparación se realiza de forma análoga a FS517. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

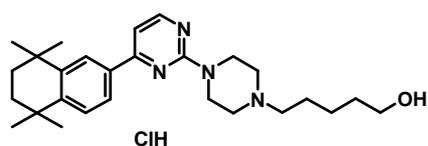
Rendimiento: 22 mg, sólido. TR = 2,42 min (Método A), LCMS: 439 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 3,64 – 3,50 (m, 2H), 3,50 – 3,33 (m, 2H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 2,98 (dd, *J* = 12,6, 9,5 Hz, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 2H), 1,86 – 1,67 (m, 6H), 1,43 – 1,28 (m, 12H).

25

**FS519:**

- 5-[4-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-pentan-1-ol:**



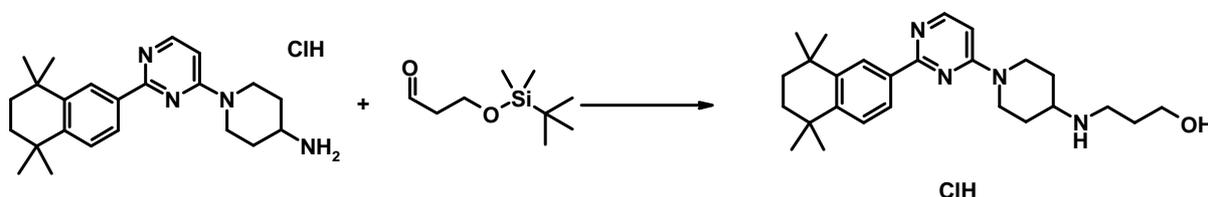
La preparación se realiza de forma análoga a FS501. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 58 mg, sólido de color beige. TR = 2,98 min (Método A), LCMS: 437 (M+H).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,48 – 3,34 (m, 4H), 3,14 – 3,03 (m, 4H), 1,68 (d, *J* = 15,8 Hz, 6H), 1,51 – 1,41 (m, 2H), 1,35 (dd, *J* = 15,1, 7,9 Hz, 2H), 1,26 (d, *J* = 16,5 Hz, 12H).

**FS520:**

**3-{1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamino}-propan-1-ol:**



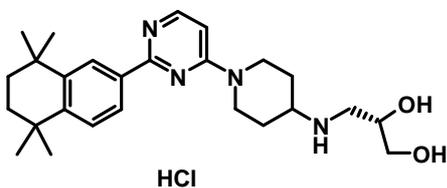
10 La preparación se realiza de forma análoga a FS511. La disociación del grupo protector se llevó a cabo mediante tratamiento con TMAF en THF a temperatura ambiente. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 18 mg, sólido de color beige. TR = 2,46 min (Método A), LCMS: 423 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,58 – 3,46 (m, 3H), 3,36 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 3,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,25 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,75 – 1,57 (m, 6H), 1,30 (d, *J* = 16,4, 12H).

**FS521:**

20 **(S)-3-{1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamino}-propano-1,2-diol:**



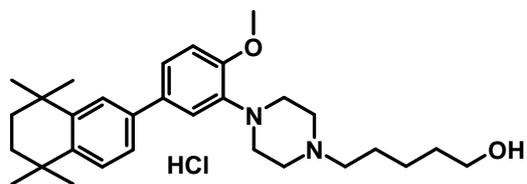
La preparación se realiza de forma análoga a FS517. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 17 mg, sólido. TR = 2,68 min (Método A), LCMS: 438 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) 7,98 (dd, *J* = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 3,83 (c, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,53 – 3,33 (m, 3H), 3,24 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,12 (dd, *J* = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J* = 12,6, 9,5 Hz, 1H), 2,21 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,89 – 1,70 (m, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,27 (d, *J* = 9,9 Hz, 12H).

**FS522:**

## 5-{4-[2-Metoxi-5-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:



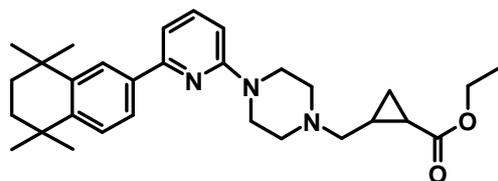
La preparación se realiza de forma análoga a FS501. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 13 mg, sólido blanco. TR = 3,13 min (Método A), LCMS: 465 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,47 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (dd, *J* = 34,9, 11,7 Hz, 4H), 3,45 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 3,21 – 3,14 (m, 2H), 3,14 – 3,03 (m, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 19,2 Hz, 12H).

**FS523:**

- 10 Éster etílico del ácido 2-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-ilmetil}-ciclopropanocarboxílico:

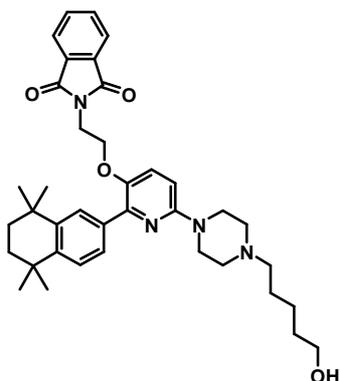


La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 107 mg, sólido blanco. TR = 3,25 min (Método A), LCMS: 467 (M+H).

- 15 **FS524:**

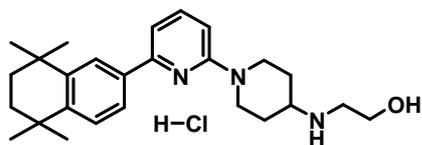
## 2-{2-[6-[4-(5-Hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-isoindol-1,3-diona:



La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

- 20 Rendimiento: 74 mg, sólido de color beige. TR = 3,14 min (Método A), LCMS: 625 (M+H).

**FS525:**

**2-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-etanol**

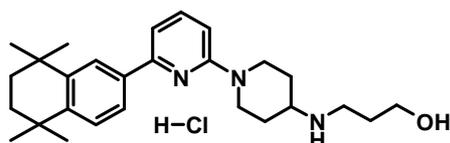
La preparación se realiza de forma análoga a FS520. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 13 mg, sólido de color beige. TR = 2,70 min (Método A), LCMS: 408 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,00 (dd, *J* = 8,9, 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,74 – 3,69 (m, 2H), 3,46 (dd, *J* = 13,6, 9,2 Hz, 1H), 3,23 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,21 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,79 – 1,66 (m, 6H), 1,30 (d, *J* = 13,4 Hz, 12H).

**FS526:**

- 10 **3-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-propan-1-ol**



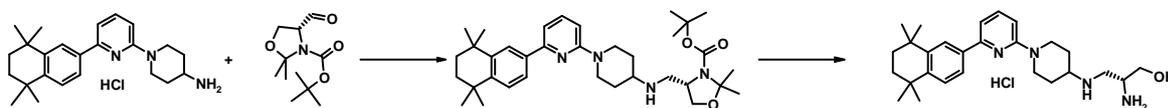
La preparación se realiza de forma análoga a FS520. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 6 mg, sólido de color beige. TR = 2,72 min (Método A), LCMS: 422 (M+H).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,84 (s, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 14,2 Hz, 2H), 4,45 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 4H), 2,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,65 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 13,7 Hz, 12H).

**FS527:**

- 20 **(R)-2-Amino-3-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-propan-1-ol**



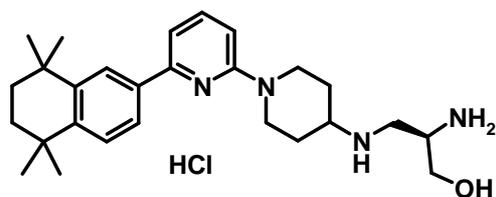
La preparación se realiza de forma análoga a FS517. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 9 mg, sólido. TR = 2,59 min (Método A), LCMS: 437 (M+H).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,99 (dd, *J* = 9,0, 7,5 Hz, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,50 – 7,47 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 3,75 – 3,64 (m, 2H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 3,36 – 3,19 (m, 4H), 2,26 – 2,16 (m, 2H), 1,84 – 1,73 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,27 (d, *J* = 12,5 Hz, 12H).

**FS528:**

- (S)-2-Amino-3-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-propan-1-ol:**



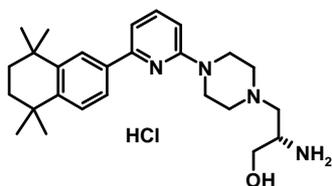
La preparación se realiza de forma análoga a FS527. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 8 mg, sólido. TR = 2,59 min (Método A), LCMS: 437 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,99 (dd, *J* = 9,0, 7,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 2H), 3,36 – 3,19 (m, 4H), 2,26 – 2,17 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,27 (d, *J* = 12,5 Hz, 12H).

**FS529:**

**(S)-2-Amino-3-({4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol**



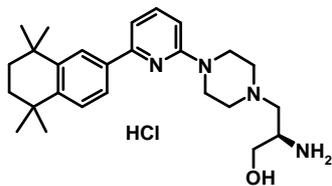
- 10 La preparación se realiza de forma análoga a FS527. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 86 mg, sólido. TR = 2,75 min (Método A), LCMS: 423 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,22 – 3,81 (m, 4H), 3,69 (dd, *J* = 8,0, 3,0 Hz, 2H), 3,66 – 3,46 (m, 6H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 1,69 (s, 4H), 1,29 (d, *J* = 14,4 Hz, 12H).

15 **FS530:**

**(R)-2-Amino-3-({4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol**

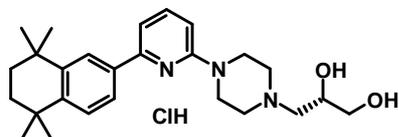


La preparación se realiza de forma análoga a FS527. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 52 mg, sólido. TR = 2,77 min (Método A), LCMS: 423 (M+H).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,89 (s, 1H), 7,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 26,4, 19,6 Hz, 2H), 3,75 – 3,42 (m, 10H), 3,39 (dd, *J* = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 1,69 (s, 4H), 1,30 (d, *J* = 18,6 Hz, 12H).

## FS531:

**(S)-3-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propano-1,2-diol**

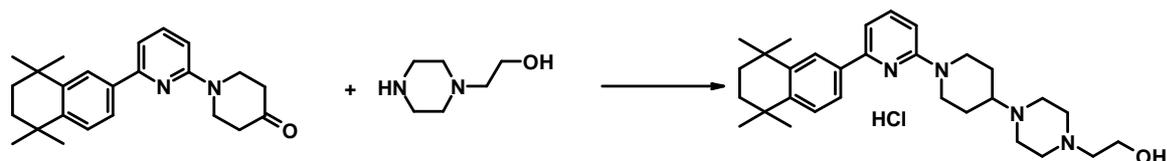
La preparación se realiza de forma análoga a FS517. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

5 Rendimiento: 37 mg, sólido blanco. TR = 2,89 min (Método A), LCMS: 424 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,88 (dd, *J* = 8,6, 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,55 – 4,36 (m, 2H), 4,06 – 3,96 (m, 1H), 3,78 – 3,10 (m, 10H), 1,69 (s, 4H), 1,29 (d, *J* = 13,4 Hz, 12H).

## FS532:

10 **2-{4-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-piperazin-1-il}-etanol**



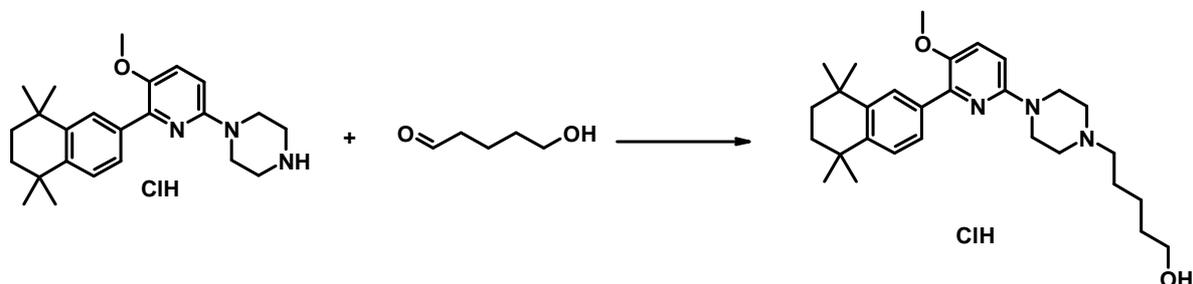
La preparación se realiza de forma análoga a FS502. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 15 mg, sólido blanco. TR = 2,65 min (Método A), LCMS: 477 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,90 (dd, *J* = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,80 – 3,35 (m, 11H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 3,15 (t, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,22 – 2,13 (m, 2H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,60 (s, 4H), 1,19 (d, *J* = 9,7 Hz, 12H).

## FS533:

**5-{4-[5-Metoxi-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**



20

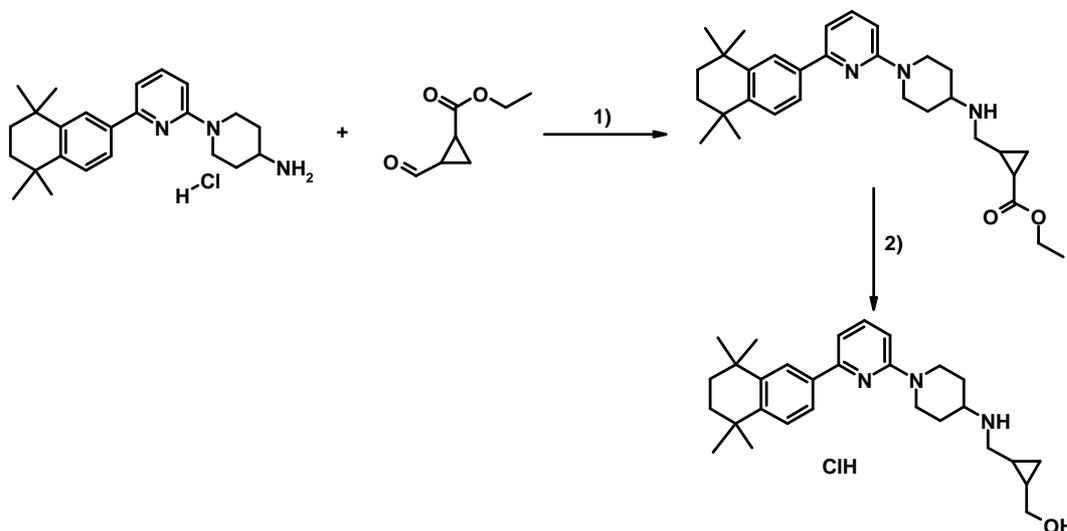
La preparación se realiza de forma análoga a FS501. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 70 mg. TR = 3,05 min (Método A), LCMS: 466 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,85 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,52 (dt, *J* = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,80 – 3,73 (m, 5H), 3,69 – 3,35 (m, 6H), 3,27 – 2,96 (m, 4H), 1,86 – 1,54 (m, 8H), 1,50 – 1,31 (m, 2H), 1,31 – 1,22 (m, 12H).

## FS534:

(2-([6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-metil)-ciclopropil)-metanol:



## 5 Etapa 1:

La preparación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 151 mg. TR = 2,95 min (Método A), LCMS: 490 (M+H).

## Etapa 2:

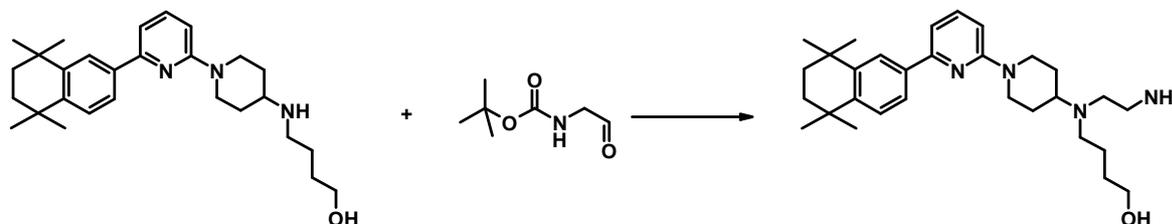
10 La reducción se realiza con la adición de 5 equivalentes de DIBALH en THF. La mezcla se agitó durante 18 h a 60 °C. El procesamiento se realiza de forma análoga a la etapa 2 de FS 311.

Rendimiento: 23 mg. TR = 2,71 min (Método A), LCMS: 448 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,02 – 7,95 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 4,49 – 4,30 (m, 2H), 3,67 – 3,40 (m, 2H), 3,35 – 3,18 (m, 3H), 3,15 – 2,80 (m, 2H), 2,18 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,98 – 1,77 (m, 1H), 1,76 – 1,63 (m, 5H), 1,26 (t, J = 18,1 Hz, 12H), 1,19 – 0,72 (m, 3H), 0,66 – 0,46 (m, 2H).

## 15 FS535:

4-((2-Amino-etil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butan-1-ol



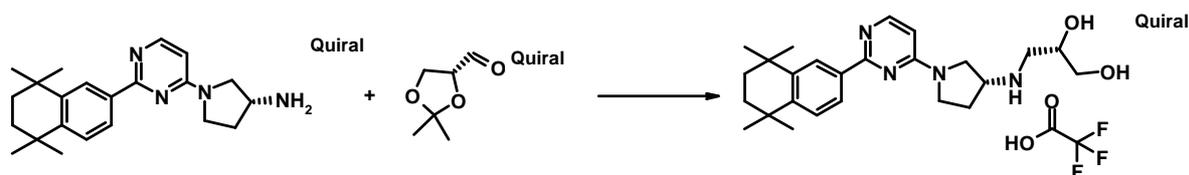
20 La preparación se realiza de forma similar a FS501. El grupo protector Boc se disoció con HCl en dioxano. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 14 mg. TR = 2,58 min (Método A), LCMS: 479 (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  7,98 (dd,  $J = 9,0, 7,4$  Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,31 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 3,82 (dd,  $J = 23,3, 11,4$  Hz, 1H), 3,54 – 3,04 (m, 10H), 2,23 (d,  $J = 10,7$  Hz, 2H), 1,97 – 1,75 (m, 4H), 1,69 (s, 4H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,28 (d,  $J = 12,7$  Hz, 12H).

**FS536:**

- 5 **(S)-3-((R)-1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilamino)-propano-1,2-diol**



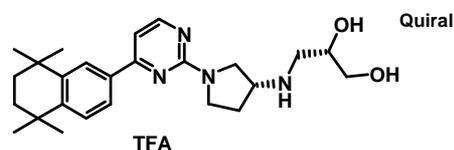
La preparación se realiza de forma similar a FS501. El acetal se disoció con HCl metanólico. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

- 10 Rendimiento: 44 mg. TR = 2,40 min (Método A), LCMS: 425 (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  8,25 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,4, 1,9$  Hz, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 4,22 – 3,95 (m, 3H), 3,88 – 3,78 (m, 2H), 3,55 – 3,34 (m, 2H), 3,25 – 3,14 (m, 2H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,50 – 2,24 (m, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,35 – 1,21 (m, 12H).

**FS537:**

- 15 **(S)-3-((R)-1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-2-il]-pirrolidin-3-ilamino)-propano-1,2-diol**



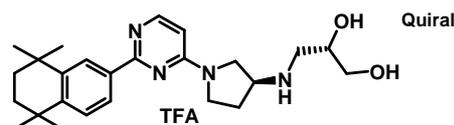
La preparación se realiza de forma análoga a FS536. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 35 mg. TR = 2,57 min (Método A), LCMS: 425 (M+H).

- 20 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  8,45 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,93 (dd,  $J = 163,8, 54,5$  Hz, 6H), 3,49 (dd,  $J = 10,8, 4,7$  Hz, 1H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,29 – 3,13 (m, 1H), 3,06 – 2,88 (m, 1H), 2,52 – 2,28 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,28 (d,  $J = 20,5$  Hz, 12H).

**FS538:**

- 25 **(S)-3-((S)-1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilamino)-propano-1,2-diol**



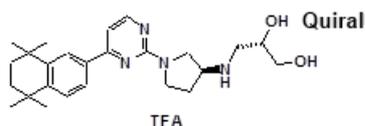
La preparación se realiza de forma análoga a FS536. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 15 mg. TR = 2,38 min (Método A), LCMS: 425 (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  8,37 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,20 (dd,  $J = 4,4, 2,1$  Hz, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 1H), 7,57 (dd,  $J = 8,4, 3,1$  Hz, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 4,26 – 3,98 (m, 3H), 3,95 – 3,62 (m, 3H), 3,57 – 3,34 (m, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 1H), 3,07 – 2,91 (m, 1H), 2,51 – 2,22 (m, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,32 (dd,  $J = 11,7, 9,3$  Hz, 12H).

**FS539:**

- 5 **(S)-3-((S)-1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-2-il]-pirrolidin-3-ilamino)-propano-1,2-diol**



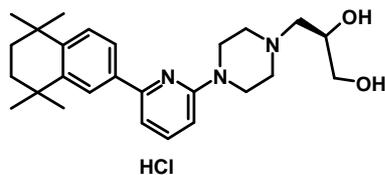
La preparación se realiza de forma análoga a FS536. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 38 mg. TR = 2,57 min (Método A), LCMS: 425 (M+H).

- 10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  8,39 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,25 – 3,93 (m, 3H), 3,84 (a, 2H), 3,68 (a, 1H), 3,56 – 3,33 (m, 2H), 3,23 (dd,  $J = 12,5, 2,7$  Hz, 1H), 3,05 – 2,88 (m, 1H), 2,52 – 2,28 (m, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,26 (d,  $J = 19,6$  Hz, 12H).

**FS540:**

- (R)-3-[4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-propano-1,2-diol**



15

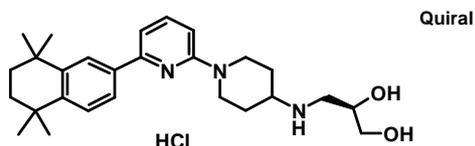
La preparación se realiza de forma análoga a FS536. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 58 mg. TR = 2,82 min (Método A), LCMS: 424 (M+H).

- 20 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  7,94 (dd,  $J = 8,8, 7,5$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,2, 1,9$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 4,52 – 4,27 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,76 – 3,52 (m, 4H), 3,52 – 3,35 (m, 2H), 3,35 – 3,20 (m, 3H), 3,20 – 3,09 (m, 1H), 1,67 (s, 4H), 1,26 (d,  $J = 13,6$  Hz, 12H).

**FS541:**

- (R)-3-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-propano-1,2-diol**



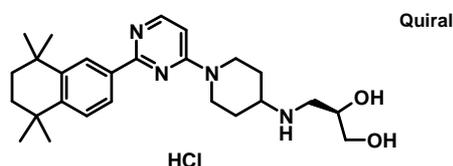
25 La preparación se realiza de forma análoga a FS536. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 36 mg. TR = 2,55 min (Método A), LCMS: 438 (M+H).

- 30 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  7,97 (dd,  $J = 9,1, 7,4$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,46 (dt,  $J = 8,2, 5,1$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,32 (d,  $J = 13,4$  Hz, 2H), 3,83 (td,  $J = 9,0, 5,7$  Hz, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 3H), 3,23 (t,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 3,11 (dd,  $J = 12,6, 2,9$  Hz, 1H), 2,91 (dd,  $J = 12,6, 9,4$  Hz, 1H), 2,19 (dd,  $J = 30,6, 15,2$  Hz, 2H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,26 (d,  $J = 11,7$  Hz, 12H).

**FS542:**

**(R)-3-{1-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilamino}-propano-1,2-diol**



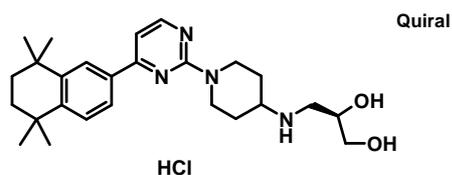
5 La preparación se realiza de forma análoga a FS536. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 26 mg. TR = 2,32 min (Método A), LCMS: 439 (M+H).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 8,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 3,62 – 3,45 (m, 2H), 3,45 – 3,28 (m, 2H), 3,27 – 3,10 (m, 2H), 2,93 (dd, *J* = 12,6, 9,5 Hz, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 2H), 1,83 – 1,59 (m, 6H), 1,31 (d, *J* = 17,7 Hz, 12H).

**FS543:**

**(R)-3-{1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)]-pirimidin-2-il]-piperidin-4-ilamino}-propano-1,2-diol**



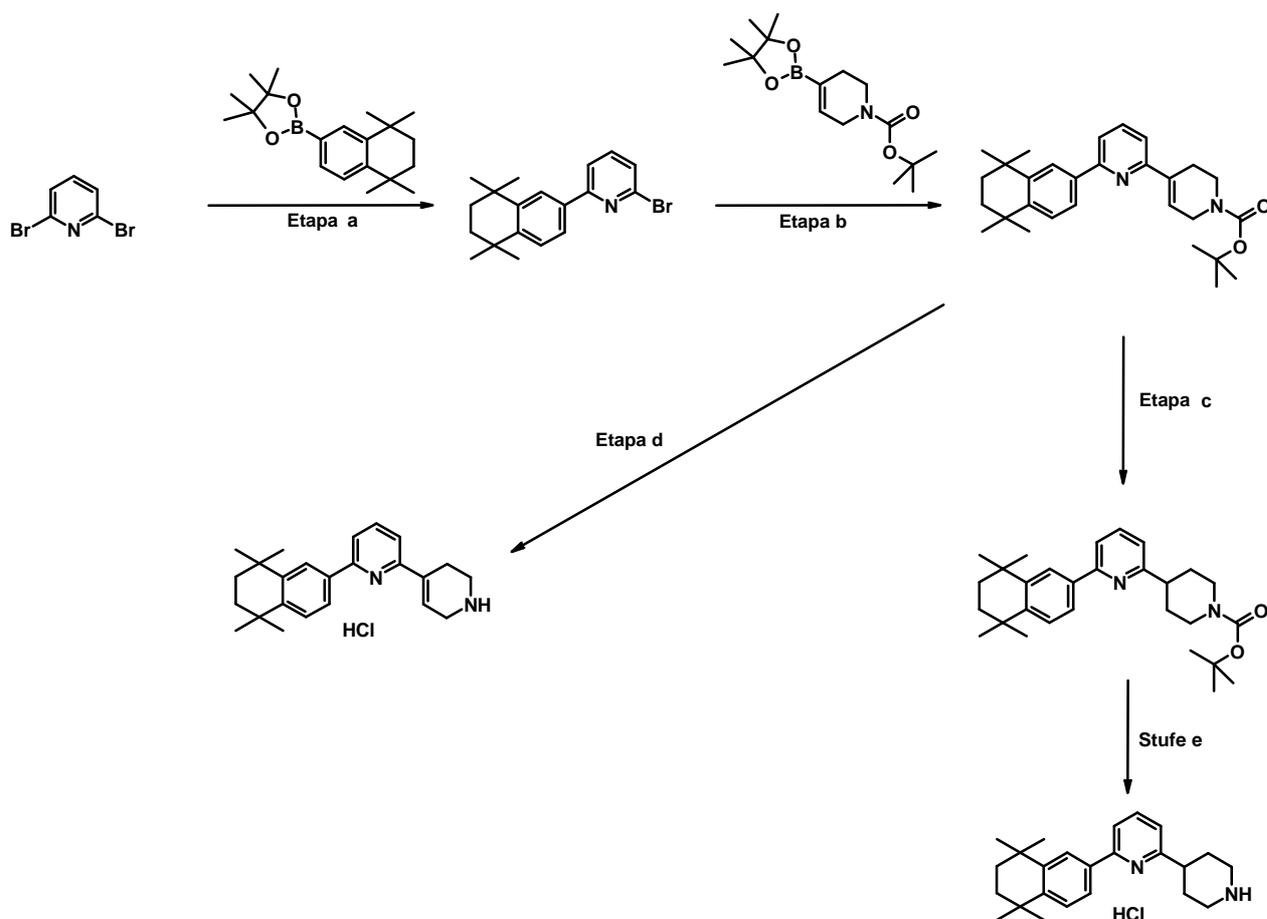
15 La preparación se realiza de forma análoga a FS536. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 41 mg. TR = 2,59 min (Método A), LCMS: 439 (M+H).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 8,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (a, 2H), 3,84 (c, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 2H), 3,38 (dd, *J* = 11,1, 6,2 Hz, 1H), 3,30 – 3,11 (m, 3H), 2,92 (dd, *J* = 12,6, 9,5 Hz, 1H), 2,25 (t, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,82 – 1,62 (m, 6H), 1,30 (d, *J* = 16,5 Hz, 12H).

**FS601:**

**Preparación de 6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil y 6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil:**

Etapa a:2-Bromo-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridina:

- 5 200 mg (0,84 mmol) de 2,6-dibromopiridina y 265 mg (0,84 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano se disolvieron en 6 ml de solución de carbonato sódico 2M y 2,5 ml de dimetoxietano. La mezcla de reacción se desgasifica varias veces y se añaden 49 mg (0,04 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio bajo atmósfera de nitrógeno, se agita a 80 °C durante 16 h y finalmente se irradia en el horno microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra y se añade una disolución de bicarbonato
- 10 sódico saturado. Esta mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo y tres veces con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El producto crudo se hace reaccionar posteriormente sin más purificación.

210 mg de aceite, TR = 4,25 min (Método A), LCMS: 345 (M+H).

Etapa b:

- 15 Éster terc-butílico del ácido 6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico:

- 100 mg (0,29 mmol) de 2-bromo-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridina y 135 mg (0,44 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico se disuelven en 2 ml de una disolución de carbonato sódico 2M y en 2 ml de dimetoxietano. La mezcla de reacción se desgasifica varias veces, se añaden 34 mg (0,03 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio bajo atmósfera de nitrógeno, se irradia 30 min en horno microondas, finalmente se concentra y se añade una disolución de bicarbonato sódico saturado. Esta mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice.
- 20

67 mg de aceite, TR = 4,14 min (Método A), LCMS: 447 (M+H).

Etapa c:

Éster terc-butílico del ácido 6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico:

- 5 52 mg (0,11 mmol) de éster terc-butílico del ácido 6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico se disuelven en 20 ml de etanol y se hidrogena utilizando un cartucho de Pd/C (10%, 30x4 mm) en un Cubo-H (Thales Nanotechnology). A continuación se destila el disolvente.

42 mg, sólido blanco, TR = 4,17 min (Método A), LCMS: 449 (M+H).

Etapa d:

- 10 6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-1',2',3',6'-tetrahydro-[2,4']bipiridinilo:

La disociación del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

8 mg, sólido de color beige. TR = 3,01 min (Método A), LCMS: 347 (M+H).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,05 (d, J = 1,9, 1H), 7,95 (t, J = 7,8, 1H), 7,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,83 (dd, J = 8,2, 1,9, 1H), 7,61 (d, J = 7,6, 1H), 7,46 (d, J = 8,3, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,43 (t, J = 6,0, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,71 (s, 4H), 1,32 (d, J = 21,1, 12H).

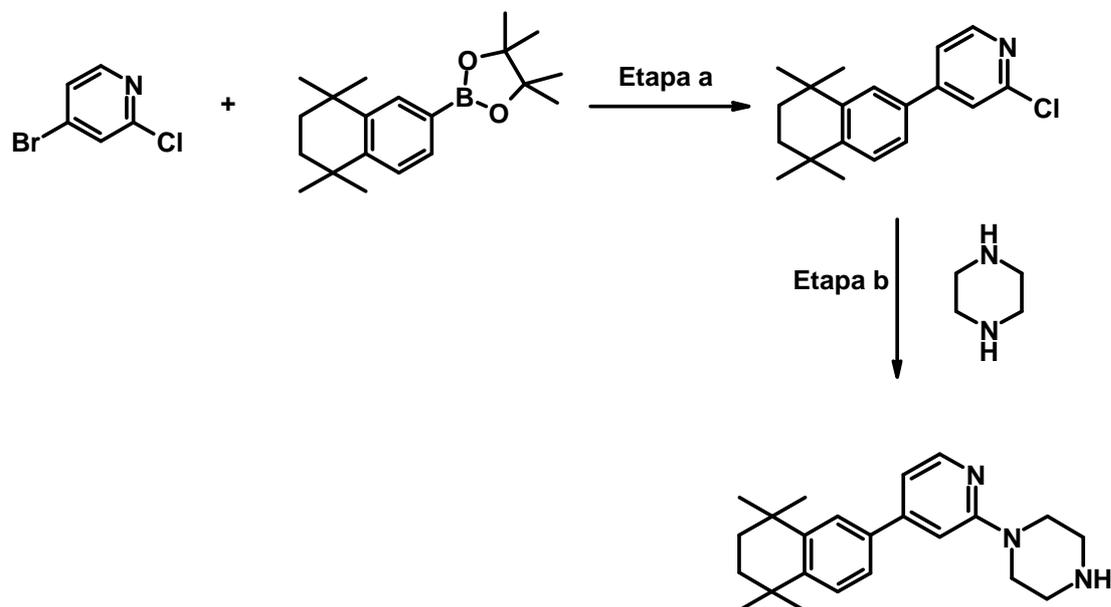
Etapa e:

6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo:

- 20 La disociación del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

14 mg, sólido de color beige. TR = 2,66 min (Método A), LCMS: 349 (M+H).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,44 (t, J = 8,0, 1H), 8,12 (d, J = 7,9, 1H), 7,88 (d, J = 1,9, 1H), 7,75 (d, J = 7,9, 1H), 7,71 (dd, J = 8,2, 1,9, 1H), 7,60 (d, J = 8,3, 1H), 3,52 (d, J = 12,9, 2H), 3,44 (dd, J = 13,3, 10,6, 1H), 3,10 (dd, J = 12,9, 10,3, 2H), 2,22 (d, J = 13,5, 2H), 2,04 (cd, J = 13,4, 3,8, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,34 (d, J = 16,2, 12H).

**FS602:****1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina:**Etapa a:

- 5 173  $\mu$ l (1,56 mmol) de 4-bromo-2-cloropiridina, 735 mg (2,34 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano, 18 mg (0,03 mmol) de Xantphos, 687 mg (3,24 mmol) de fosfato tricálcico trihidrato y 11 mg (0,05 mmol) acetato de paladio(II) se suspenden en 5 ml de tolueno y 500  $\mu$ l de agua. La mezcla de reacción se desgasifica varias veces y se irradia en horno microondas bajo atmósfera de nitrógeno durante 90 min a 100 °C, se diluye con 30 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporan al vacío. El producto crudo se purifica mediante
- 10 cromatografía de columna en gel de sílice.

417 mg, aceite viscoso, TR = 3,95 min (Método B), LCMS: 300 (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO/ATF deuterado)  $\delta$  8,41 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 7,80 (d,  $J = 0,6$ , 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,70 (dd,  $J = 5,3$ , 1,1, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,3$ , 1,9, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 1,66 (s, 4H), 1,28 (d,  $J = 19,4$ , 12H).

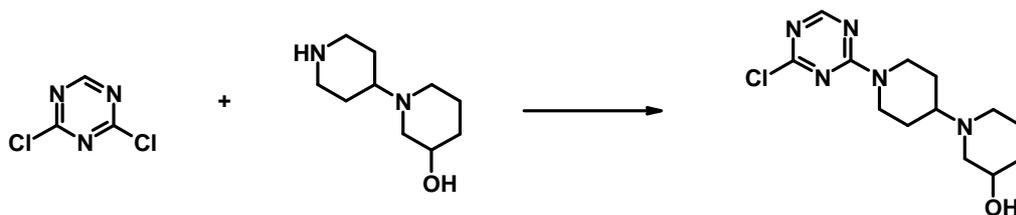
15 Etapa b:

- 145 mg (0,48 mmol) de 2-cloro-4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridina y 333 mg (3,87 mmol) de piperazina se añaden a 2 ml de tolueno y se irradia en horno microondas durante 8 h a 180 °C. Se añade agua al residuo y se basifica ligeramente con NaOH y a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporan al vacío. El producto crudo se purifica mediante
- 20 cromatografía de columna en gel de sílice de fase reversa.

125 mg, aceite viscoso, TR = 2,33 min (Método B), LCMS: 350 (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,17 (d,  $J = 6,6$ , 1H), 7,78 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,67 (dd,  $J = 8,3$ , 2,0, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 7,43 (dd,  $J = 6,7$ , 1,4, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 4H), 3,45 – 3,36 (m, 4H), 1,72 (s, 4H), 1,33 (d,  $J = 19,3$ , 12H).

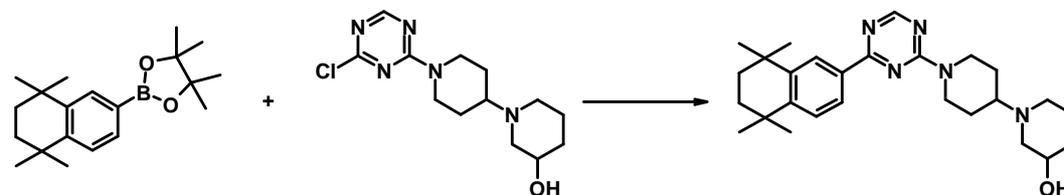
25 **FS603:****1'-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-[1,4']bipiperidinil-3-ol:**



5

200 mg (1,27 mmol) de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina se disuelven en 2 ml de acetonitrilo, se enfría a 0 °C, y se añaden 176 µl de trietilamina y 223 mg (1,27 mmol) de [1,4']bipiperidinil-3-ol. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 0 °C y a continuación a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación se añade una disolución de NaCl saturado y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con NaOH 1N y agua, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan.

245 mg, aceite viscoso, TR = 2,27 min (Método B), LCMS: 298 (M+H).

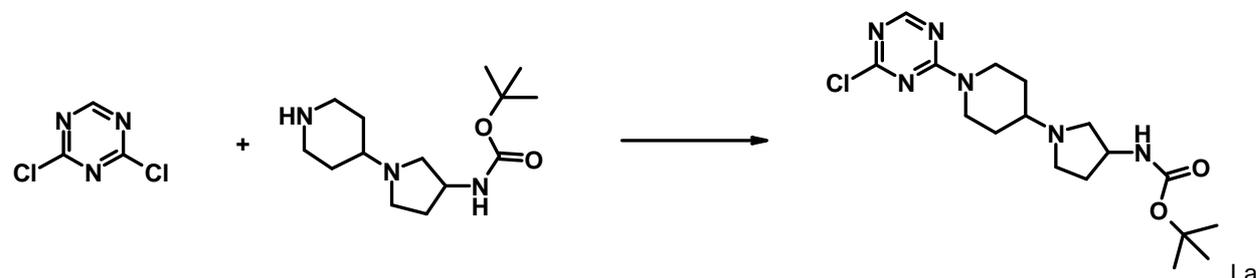
**FS604:****1'-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,4']bipiperidinil-3-ol**

10

50 mg (0,17 mmol) de 1'-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-[1,4']bipiperidinil-3-ol y 139 mg (0,42 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano se añaden a 3,2 ml de tolueno/etanol/agua (3,2/3,2/1) y 45 mg (0,42 mmol) de carbonato sódico. La mezcla de reacción se desgasifica varias veces y se añaden 19 mg (0,017 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) bajo atmósfera de nitrógeno, se trata durante 10 min en baño de ultrasonidos y a continuación se calienta a 90 °C durante 5 h. Se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae tres veces con acetato de etilo/éter. Las fases orgánicas reunidas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan al vacío. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativa.

15

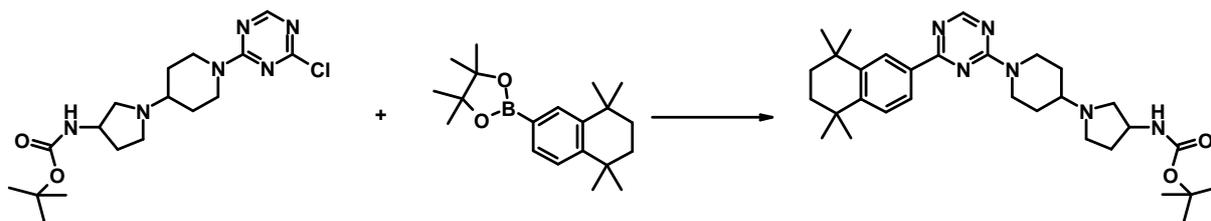
14 mg, sólido blanco, TR = 2,61 min (Método B), LCMS: 450 (M+H).

**FS605:****20 Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico:**

preparación se realiza de forma análoga a FS603.

650 mg, aceite amarillo, TR = 2,71 min (Método B), LCMS: 383 (M+H).

**FS606:****25 Éster terc-butílico del ácido (1-[1-[4-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico:**

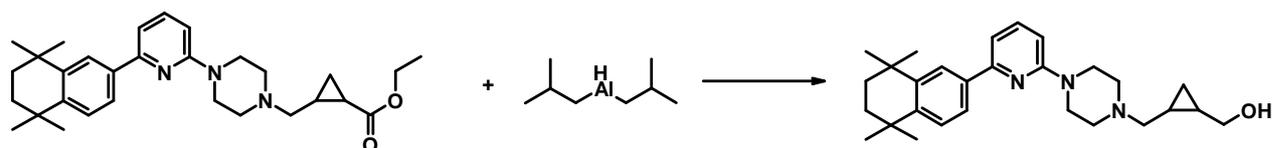


50 mg (0,11 mmol) del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico y 45 mg (0,12 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano se añaden a 1,5 ml de DMF/DME/metanol/agua (1/1/0,9/0,3) y 23 mg (0,22 mmol) de carbonato sódico. La mezcla de reacción se desgasifica varias veces, se añaden 8 mg (0,017 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) bajo atmósfera de nitrógeno, se trata 10 min en baño de ultrasonidos y finalmente se irradia en horno microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluye con metanol, se filtra y el producto crudo se purifica mediante HPLC preparativa.

24 mg, sólido blanco, TR = 2,95 min (Método B), LCMS: 535 (M+H).

10 **FS607:**

**(2-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-ilmetil}-ciclopropil)-metanol**



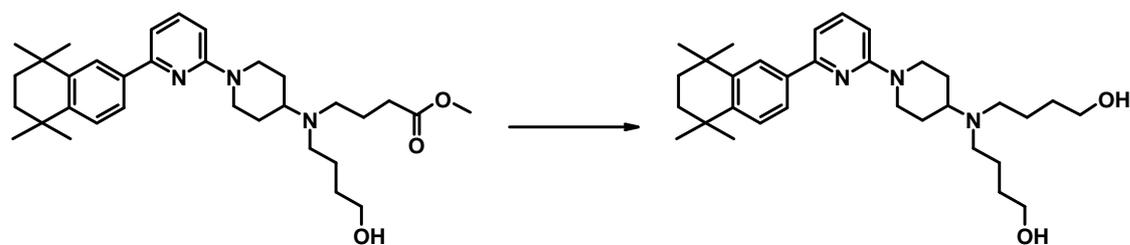
100 mg (0,21 mmol) de éster etílico del ácido 2-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-ilmetil}-ciclopropanocarboxílico se disuelven en 4 ml de THF y se añaden 1,05 ml (1,05 mmol) de diisobutilaluminiohidruro (1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agita 18 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade agua a la mezcla de reacción y se agita por poco tiempo, se añade acetato de etilo y se filtra con Celite. Se lava con acetato de etilo y metanol y se evapora el filtrado. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice.

Rendimiento: 50 mg, aceite amarillo. TR = 3,07 min (Método A), LCMS: 434 (M+H).

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,84 – 3,64 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 3,43 – 3,16 (m, 6H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,31 (d, J = 14,7 Hz, 12H), 1,16 – 1,07 (m, 1H), 1,07 – 0,94 (m, 1H), 0,67 – 0,60 (m, 1H), 0,60 – 0,53 (m, 1H).

**FS608:**

25 **4-((4-Hidroxi-butil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butan-1-ol**



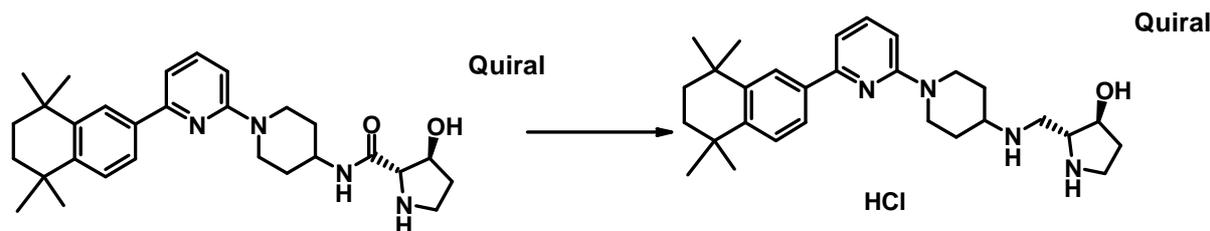
La preparación se realiza de forma similar a la etapa 2 de FS311.

Rendimiento: 27 mg. TR = 2,66 min (Método A), LCMS: 508 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,99 (dd, *J* = 8,9, 7,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 4H), 3,34 – 3,16 (m, 4H), 3,15 – 3,00 (m, 2H), 2,16 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,94 – 1,73 (m, 6H), 1,70 (s, 4H), 1,59 – 1,43 (m, 4H), 1,37 – 1,24 (m, 12H).

5 **FS609:**

**(2R,3S)-2-[[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-metil]-pirrolidin-3-ol**



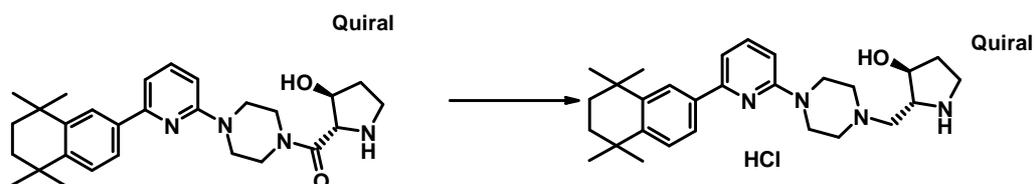
184 mg (0,39 mmol) de (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-carboxilato de [6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amida se disolvieron en 5 ml de THF y se añadieron 579 µl de una disolución de sulfuro de dimetilborano en THF bajo atmósfera de nitrógeno a 70 °C y a continuación se agitó durante 2 h a 70 °C. Se añadieron nuevamente 579 µl de disolución de sulfuro de dimetilborano y se calentó otras 4 horas a 70 °C en un bloque calefactor. Se añadió 1 ml de metanol gota a gota para descomponer el exceso de borano. La mezcla de reacción se concentró y al residuo oleoso se añadieron 1 ml de agua y 1 ml de HCl concentrado. Se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se basificó con NaOH 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice.

Rendimiento: 51 mg, sólido de color beige. TR = 2,51 min (Método A), LCMS: 463 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,94 (dd, *J* = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,35 – 4,17 (m, 3H), 3,67 (dt, *J* = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 3,47 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,42 – 3,16 (m, 6H), 2,14 (ddd, *J* = 21,5, 18,1, 9,9 Hz, 3H), 1,87 (ddd, *J* = 30,3, 19,0, 8,5 Hz, 3H), 1,66 (s, 4H), 1,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 12H).

**FS610:**

**(2R,3S)-2-{4-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-ilmetil}-pirrolidin-3-ol**



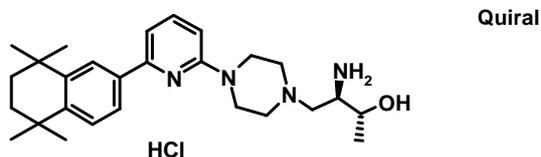
La preparación se realiza de forma análoga a FS609.

Rendimiento: 79 mg. TR = 2,67 min (Método A), LCMS: 449 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,85 (dd, *J* = 12,6, 5,0 Hz, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 39,3 Hz, 6H), 3,65 – 3,33 (m, 8H), 2,17 (td, *J* = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 1,90 (dc, *J* = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 1,69 (s, 4H), 1,29 (d, *J* = 18,4 Hz, 12H).

**FS611:**

**(2R,3R)-3-Amino-4-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-2-ol**



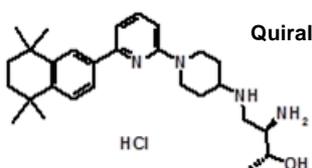
5 La preparación se realiza de forma análoga a FS609.

Rendimiento: 37 mg. TR = 2,67 min (Método A), LCMS: 437 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,27 – 3,33 (m, 12H), 1,69 (s, 4H), 1,29 (d, *J* = 14,0 Hz, 12H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

**10 FS612:**

**(2R,3R)-3-Amino-4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butan-2-ol**



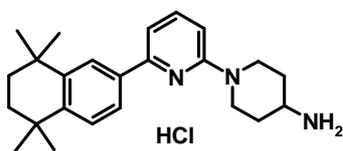
La preparación se realiza de forma análoga a FS609.

15 Rendimiento: 30 mg. TR = 2,50 min (Método A), LCMS: 451 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 8,00 (dd, *J* = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dt, *J* = 21,8, 5,1 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 3,45 – 3,15 (m, 5H), 2,22 (s, 2H), 1,78 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,32 (t, *J* = 11,5 Hz, 12H), 1,23 (t, *J* = 5,3 Hz, 3H).

**20 FS701:**

**6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamina:**



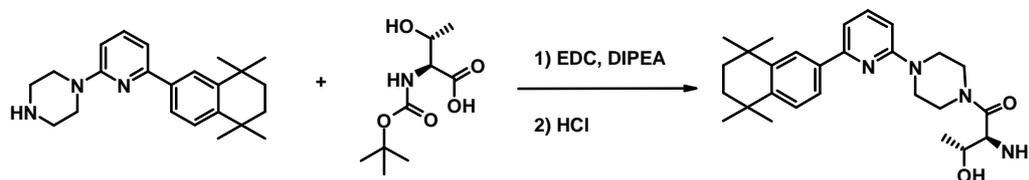
25 La preparación se realiza de forma análoga a FS 102 partiendo del éster terc-butílico del ácido (6'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-carbámico (preparación análoga al documento WO2005/26149) y ácido 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-borónico. La disociación siguiente del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

55 mg, aceite amarillo, TR = 2,68 min (Método A), LCMS: 364 (M+H).

30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,96 (dd, *J* = 8,5, 7,8, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,2, 1,8, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,4, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,6, 2H), 3,46 – 3,38 (m, 1H), 3,24 (t, *J* = 12,1, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,71 (s, 4H), 1,65 (ddd, *J* = 15,7, 12,4, 3,9, 2H), 1,32 (d, *J* = 13,7, 12H).

**FS702:**

**(S)-2-Amino-3-hidroxi-1-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ona**



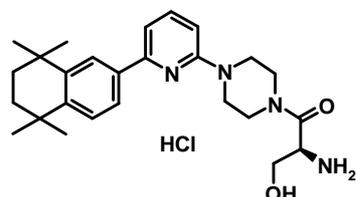
- 5 200 mg (0,57 mmol) de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina, 138 mg (0,629 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-treonina, 105 mg (0,69 mmol) de HOBt, 132 mg (0,69 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidahidrocloreto y 291  $\mu$ l (1,72 mmol) de DIPEA se disuelven en 5 ml de THF y se agitan a temperatura ambiente durante 18 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, se disolvió en dioxano y se añadió un exceso de HCl 4N en dioxano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se evapora y se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se transforma en clorhidrato con HCl metanólico.
- 10

Rendimiento: 95 mg, sólido de color beige. TR = 2,75 min (Método A), LCMS: 451 (M+H).

- 15 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado)  $\delta$  7,96 (dd,  $J$  = 8,8, 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 4,32 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,89 – 3,64 (m, 8H), 1,67 (s, 4H), 1,32 – 1,21 (m, 12H), 1,18 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 3H).

**FS703:**

**(S)-2-Amino-3-hidroxi-1-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ona**



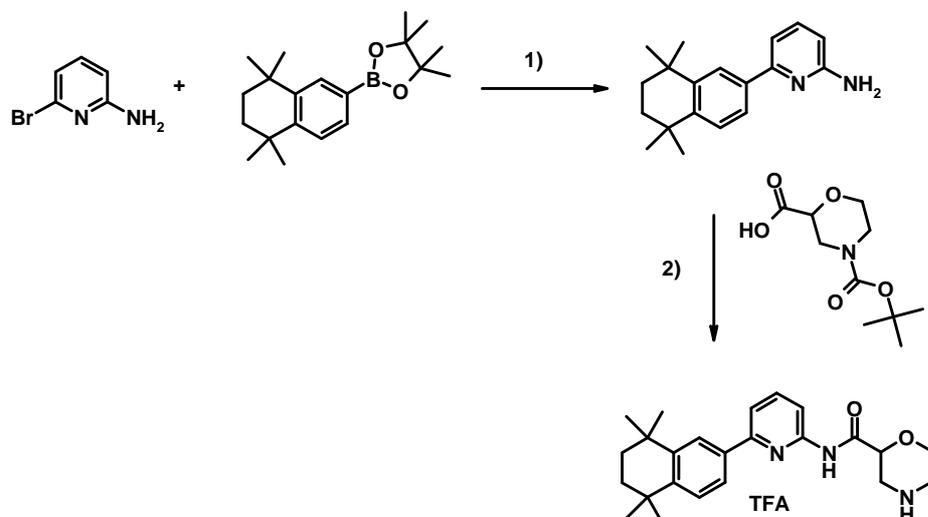
- 20 La preparación se realiza de forma análoga a FS702. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 105 mg, sólido de color beige. TR = 2,70 min (Método A), LCMS: 437 (M+H).

- 25 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  8,00 (dd,  $J$  = 9,0, 7,5 Hz, 1H), 7,67 (a, 1H), 7,50 (a, 2H), 7,27 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 4,49 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 3,91 – 3,65 (m, 10H), 1,69 (s, 4H), 1,28 (d,  $J$  = 13,4 Hz, 12H).

**FS704:**

**Morfolin-2-carboxilato de [6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-amida:**



Etapa 1:

La reacción de Suzuki se llevó a cabo con tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) y una disolución de carbonato sódico 2M en dioxano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. El tratamiento posterior es como el descrito habitualmente en las reacciones de Suzuki.

Rendimiento: 4,4 g, sólido de color beige. TR = 2,39 min (Método B), LCMS: 281 (M+H).

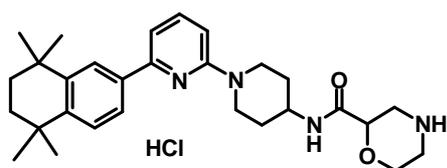
Etapa 2:

La preparación se realiza de forma análoga a FS702. El producto se encuentra en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 23 mg, sólido de color beige. TR = 2,63 min (Método B), LCMS: 394 (M+H).

#### 10 FS705:

**Morfolin-2-carboxilato de [6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amida:**



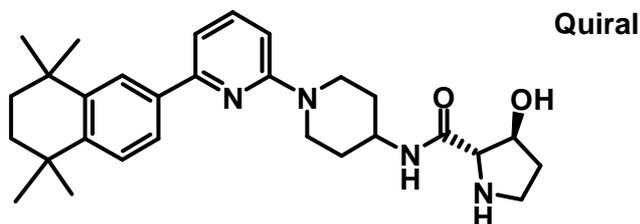
La preparación se realiza de forma análoga a FS702. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

15 Rendimiento: 244 mg, sólido de color beige. TR = 2,58 min (Método A), LCMS: 477 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,98 (dd, *J* = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dt, *J* = 8,2, 5,0 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 3H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 3,81 (dt, *J* = 18,2, 3,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 12,9, 2,0 Hz, 1H), 3,35 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,22 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 6H), 1,28 (d, *J* = 11,5 Hz, 12H).

#### 20 FS706:

**(2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-carboxilato de [6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amida:**



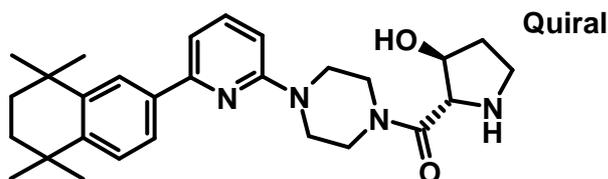
La preparación se realiza de forma análoga a FS702.

5 Rendimiento: 184 mg, sólido de color beige. TR = 2,54 min (Método A), LCMS: 477 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,99 (dd, *J* = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 5,5, 3,4 Hz, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 2H), 4,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,51 – 3,29 (m, 4H), 2,05 – 1,88 (m, 4H), 1,76 – 1,56 (m, 6H), 1,28 (d, *J* = 11,4 Hz, 12H).

10 **FS707:**

**((2S,3S)-3-Hidroxi-pirrolidin-2-il)-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-metanona:**



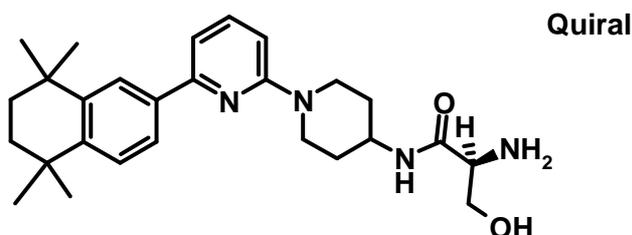
La preparación se realiza de forma análoga a FS702.

15 Rendimiento: 155 mg, sólido cristalino. TR = 2,72 min (Método A), LCMS: 463 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 8,04 (dd, *J* = 8,8, 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 3,98 – 3,71 (m, 8H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,34 (d, *J* = 15,1 Hz, 12H).

**FS708:**

20 **(S)-2-Amino-3-hidroxi-N-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-propionamida:**



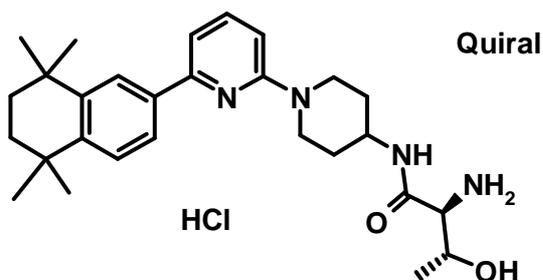
La preparación se realiza de forma análoga a FS702.

Rendimiento: 187 mg, aceite incoloro. TR = 2,50 min (Método A), LCMS: 451 (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado)  $\delta$  8,01 (dd,  $J = 9,1, 7,4$  Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,34 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,21 – 4,10 (m, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 1H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,76 – 3,69 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,67 – 1,56 (m, 2H), 1,30 (d,  $J = 11,8$  Hz, 12H).

**FS709:**

- 5 **(2S,3R)-2-Amino-3-hidroxi-N-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-butiramida:**



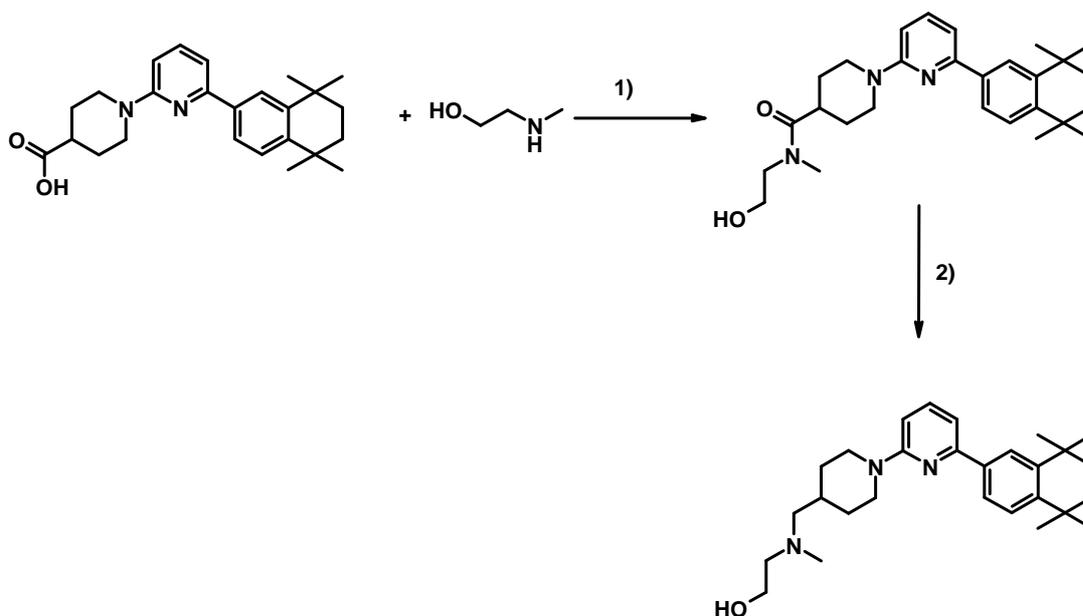
La preparación se realiza de forma análoga a FS702.

Rendimiento: 274 mg, aceite incoloro. TR = 2,54 min (Método A), LCMS: 465 (M+H).

- 10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO/ATF deuterado):  $\delta$  8,04 (dd,  $J = 9,1, 7,4$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,37 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,21 (t,  $J = 13,1$  Hz, 2H), 4,08 (ddd,  $J = 14,2, 9,7, 4,3$  Hz, 1H), 3,95 (q,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 3,56 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 2H), 2,08 – 1,98 (m, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,72 – 1,58 (m, 2H), 1,33 (d,  $J = 11,5$  Hz, 12H), 1,22 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H).

**FS710:**

- 15 **2-{Metil-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil]-amino}-etanol:**



Etapa 1:

La preparación se realiza de forma análoga a FS702.

Rendimiento: 110 mg, aceite incoloro. TR = 2,80 min (Método A), LCMS: 450 (M+H).

Etapa 2:

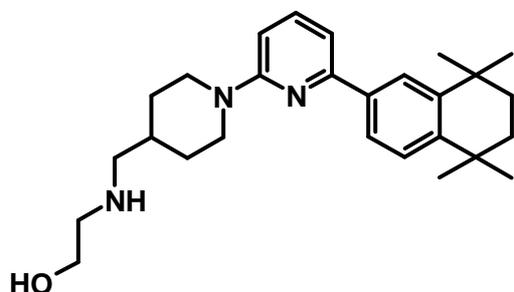
La preparación se realiza de forma análoga a FS311.

Rendimiento: 6 mg, aceite incoloro. TR = 2,56 min (Método A), LCMS: 436 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 8,06 – 8,00 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (c, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,86 – 3,80 (m, 2H), 3,33 (dt, *J* = 27,7, 9,1 Hz, 3H), 3,21 (dd, *J* = 17,9, 10,6 Hz, 2H), 3,05 (dd, *J* = 13,1, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 39,5, 12,9 Hz, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 11,3 Hz, 12H).

**FS711:**

- 10 2-[[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil]-amino]-etanol:



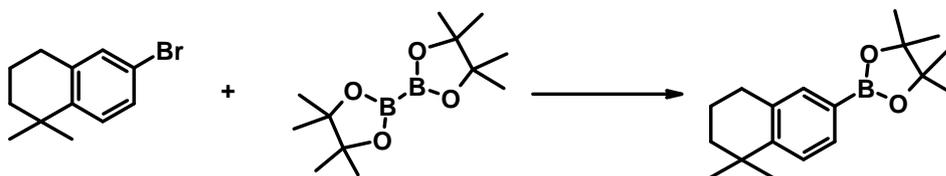
La preparación se realiza de forma análoga a FS702.

Rendimiento: 27 mg, aceite incoloro. TR = 2,52 min (Método A), LCMS: 422 (M+H).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado): δ 7,95 (dd, *J* = 9,2, 7,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 3,73 – 3,66 (m, 2H), 3,23 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,94 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,45 – 1,16 (m, 14H).

**FS 801:**

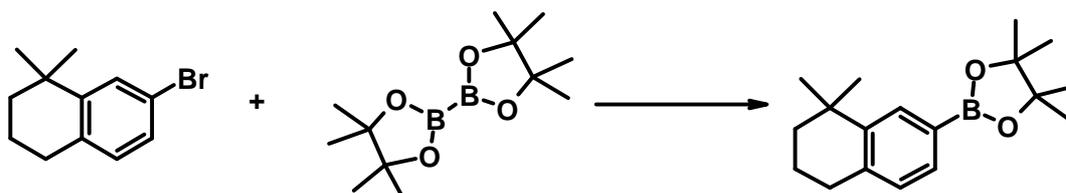
- 20 2-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano:



- 25 2 g (8,36 mmol) de 6-bromo-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina (para su preparación ver Journal of Medicinal Chemistry, **1998**, Vol. 41, 1476 – 1496) se disolvieron en 16 ml de THF y se añadieron 2,85 g (11,2 mmol) de bis(pinacolato)diboro así como 2,46 g (25,1 mmol) de acetato potásico. La mezcla de reacción se desgasifica en varias ocasiones, se añaden 234 mg (0,33 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) bajo atmósfera de nitrógeno y se agita a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtra y se lava con 200 ml de acetato de etilo. El filtrado se lava con 50 ml de agua, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida en columna en gel de sílice.

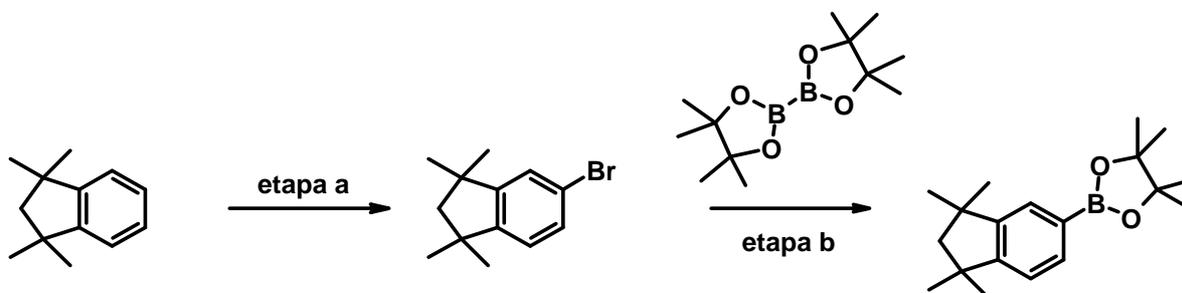
1,53 g de aceite, TR = 4,01 min (Método B), LCMS: 287 (M+H).

- 30 **FS802:**

**2-(8,8-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano:**

La preparación se realiza de forma análoga a FS801 partiendo de 7-bromo-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (para su preparación véase el documento WO2005/66115).

5 844 mg, aceite amarillo, TR = 3,91 min (Método B), LCMS: 287 (M+H).

**FS803:****4,4,5,5-Tetrametil-2-(1,1,3,3-tetrametil-indan-5-il)-[1,3,2]dioxaborolano:**Etapa a:

10 La bromación de 1,1,3,3-tetrametil-indano (ver US 2005/148590) se consigue análogamente al procedimiento en Organic Synthesis, Collective Vol. 3, página 138).

732 mg, aceite amarillo, TR = 3,97 min (Método B).

Etapa b:

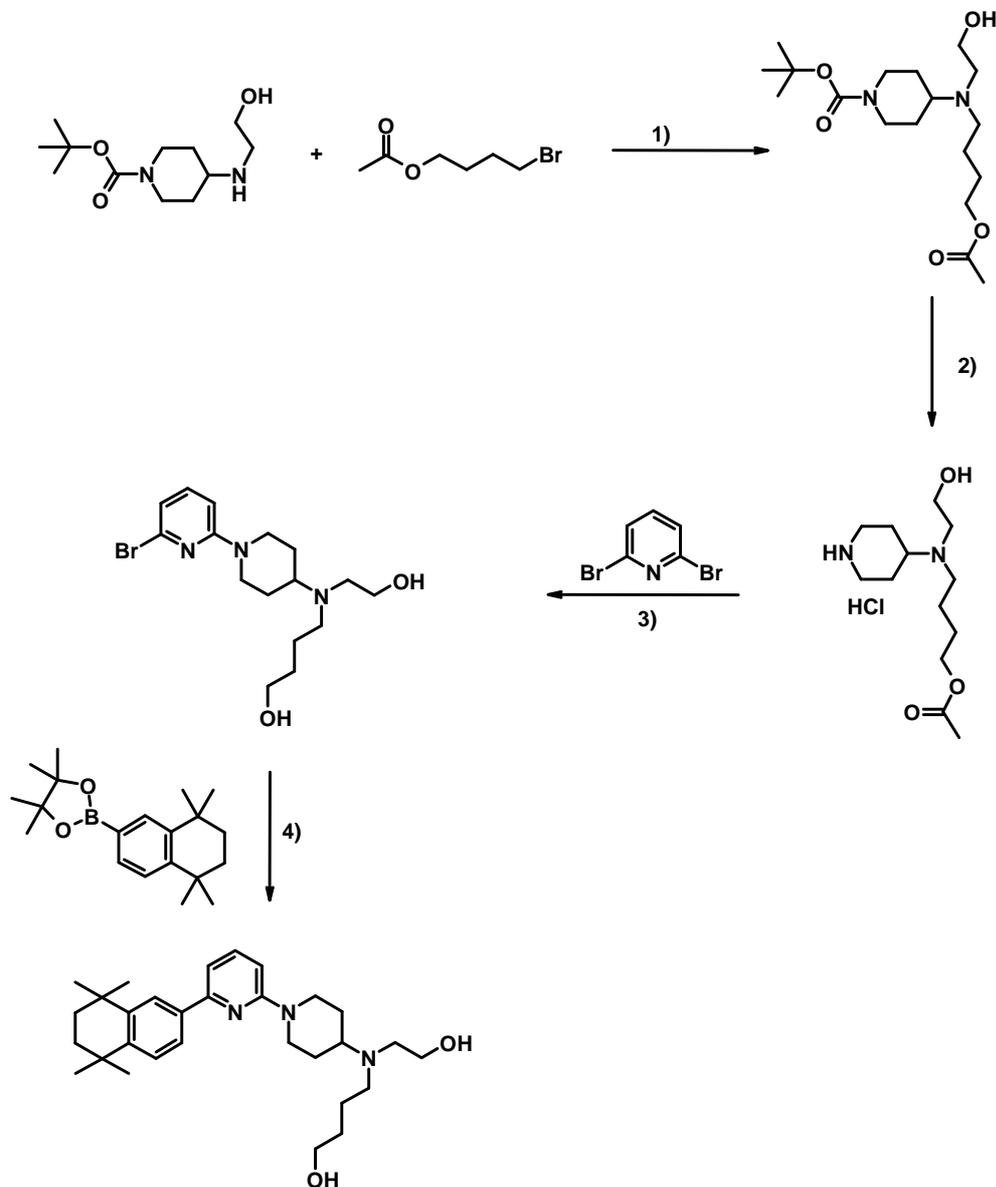
La preparación se realiza de forma análoga a FS801 partiendo de 5-bromo-1,1,3,3-tetrametil-indano.

15 365 mg, aceite amarillo, TR = 4,07 min (Método B).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,57 (dd, J = 7,5, 1,0, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,2, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,31 (s, 12H), 1,30 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

## FS804

## 4-((2-Hidroxi-etil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butan-1-ol



## 5 Etapa 1:

400 mg (1,64 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico, 1,42 ml (9,82 mmol) de acetato de 4-bromobutilo y 1,13 g (8,19 mmol) de carbonato potásico se suspendieron en 50 ml de acetonitrilo y se agitaron durante 3 días a 70° C. La mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó con acetonitrilo y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en 150 ml de diclorometano, se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las fases orgánicas se reunieron, secaron y evaporaron. El producto crudo se hace reaccionar a continuación directamente.

10

LCMS: 359 (M+H).

## Etapa 2:

El producto crudo de la etapa 1 se disuelve en dioxano y se mezcla con HCl 4N en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente, formándose en la misma un precipitado oleoso. La fase superior se decanta y el residuo se seca al vacío.

LCMS: 359 (M+H).

5 Etapa 3:

117 mg (0,5 mmol) de 2,6-dibromopiridina, 146 mg (0,5 mmol) de acetato de 4-[(2-hidroxi-etil)-piperidina-4-il-amino]-butilo clorhidrato y 1981 mg (1,4 mmol) de carbonato potásico se suspenden en 4 ml de NMP y se agitan 48 h a 100°C. La mezcla de reacción se agitó en agua, se filtró y el filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol).

10

38 mg, TR = 2,10 min (Método A), LCMS: 374 (M+H).

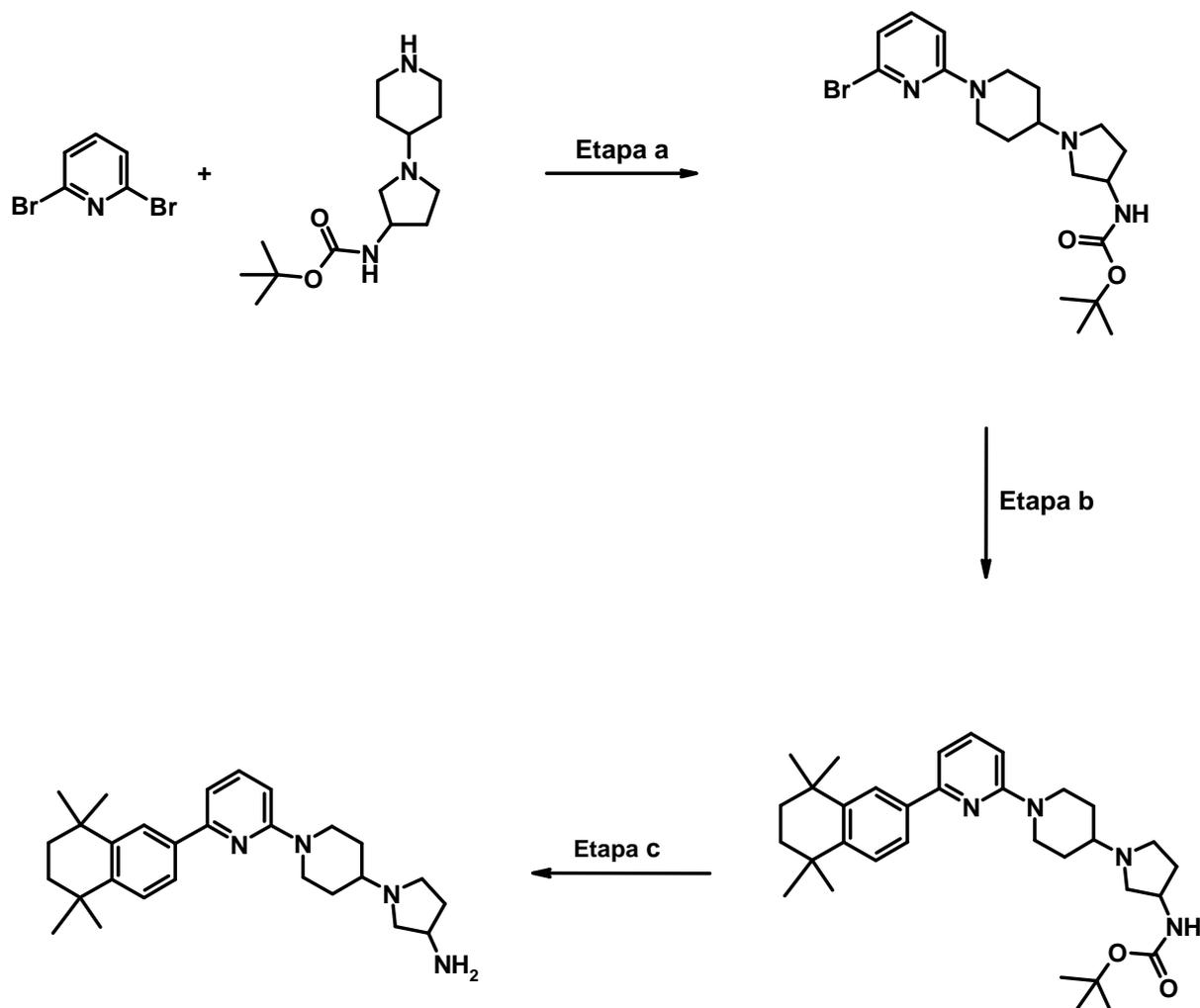
Etapa 4:

La transformación se realiza de forma análoga a FS102.

Rendimiento: 10 mg. TR = 2,76 min (Método A), LCMS: 480 (M+H).

15 **FS901:**

**Preparación de 1-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-pirrolidin-3-ilamina:**



Etapa a:

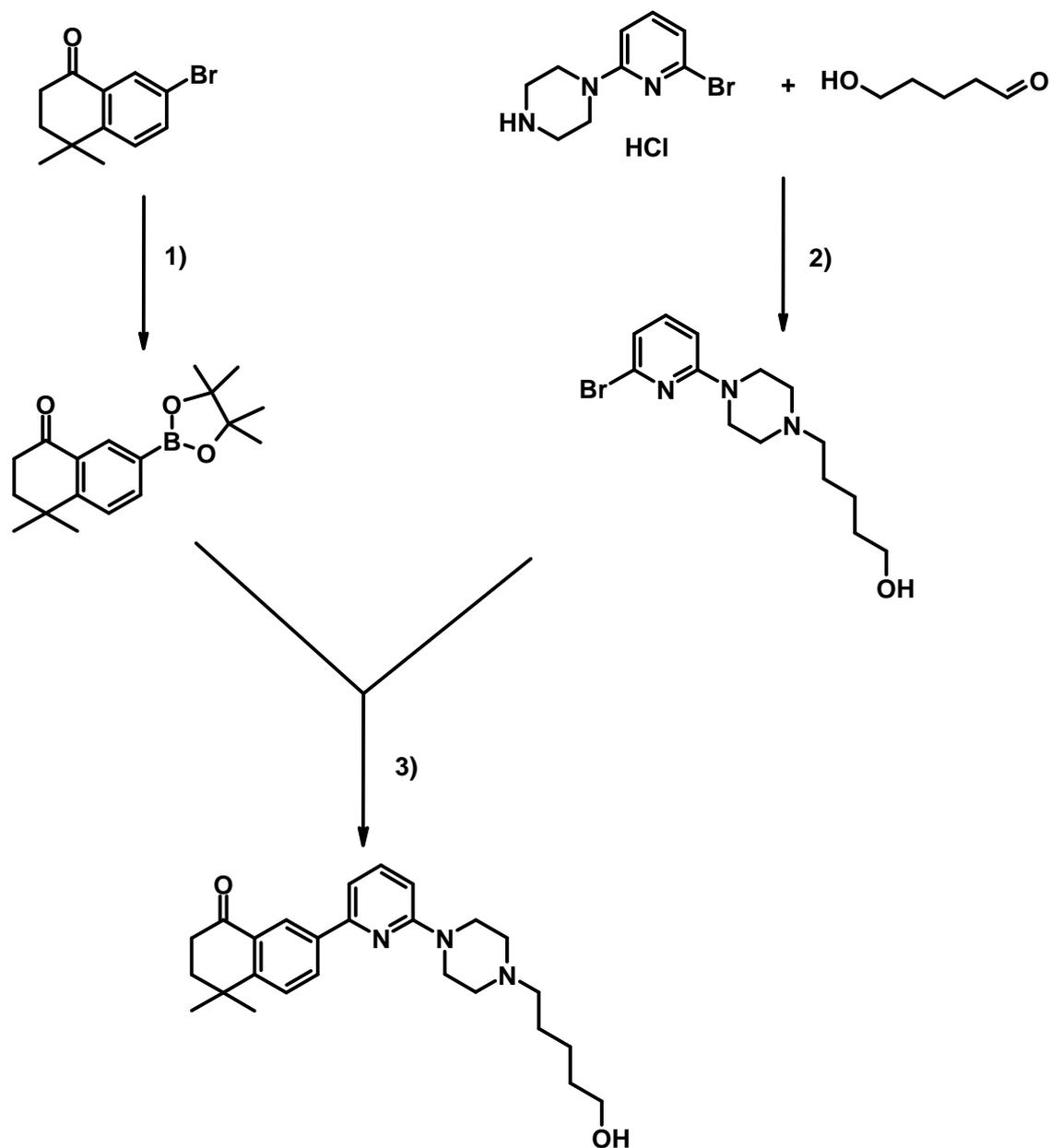
20

879 mg (3,71 mmol) de 2,6-dibromoanilina, 1 g (3,71 mmol) de éster terc-butílico del ácido (1-piperidin-4-il-pirrolidin-3-il)-carbámico y 3,65 g (26,4 mmol) de carbonato potásico se suspenden en 20 ml de DMSO y se agitan durante 15



FS903:

7-{6-[4-(5-Hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona:



Etapa 1:

- 5 597 mg (2,07 mmol) de 7-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona, 685 mg (2,70 mmol) de bis(pinacolato)diboro y 611 mg (6,22 mmol) de acetato potásico se suspenden en 10 ml de THF, se desgasifican y se añaden 58 mg (0,08 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita 18 h a 70°C, se enfría a TA, se añade agua y se extrae con acetato de etilo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice.
- 10 Rendimiento: 570 mg, sólido amarillo. TR = 3,46 min (Método A), LCMS: 301 (M+H).

Etapa 2:

La transformación se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 2,1 g, aceite amarillo claro. TR = 1,98 min (Método A), LCMS: 328/330 (M+H).

Etapa 3:

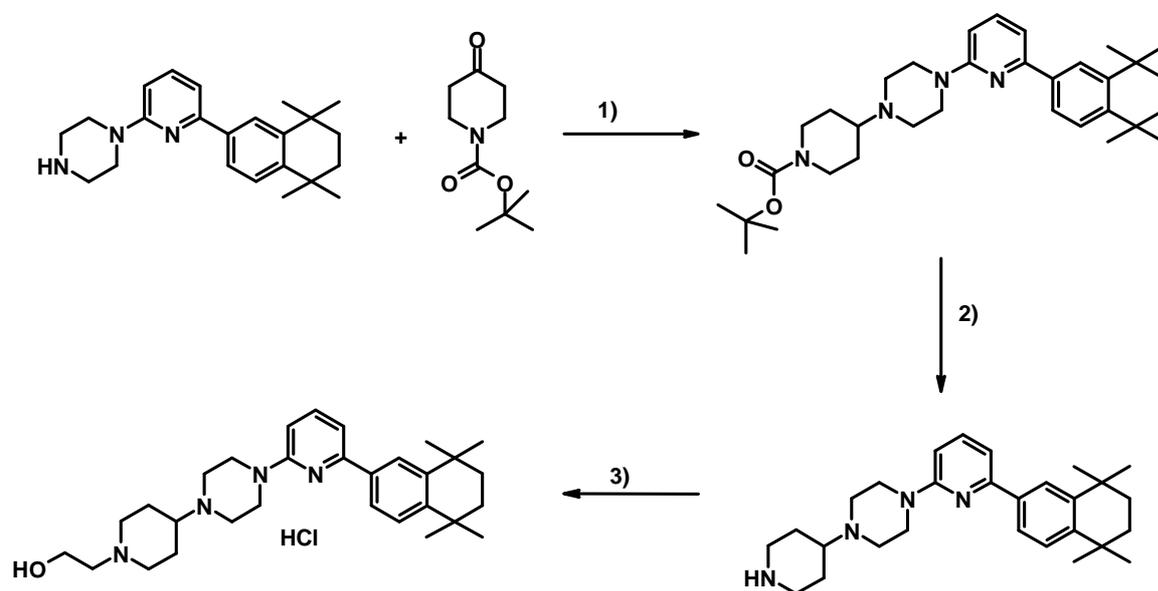
La transformación se realiza de forma análoga a FS102.

Rendimiento: 47 mg, aceite amarillo claro. TR = 2,55 min (Método A), LCMS: 422 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,48 – 3,29 (m, 4H), 3,22 – 3,04 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,83 – 1,63 (m, 3H), 1,53 – 1,44 (m, 2H), 1,44 – 1,28 (m, 9H).

**FS904:**

- 10 **2-(4-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-etanol**



Etapa 1:

La aminación reductiva se realiza de forma análoga a FS501.

Rendimiento: 420 mg, aceite incoloro. TR = 3,32 min (Método A), LCMS: 533 (M+H).

- 15 Etapa 2:

La disociación del grupo protector Boc se realiza de forma análoga a FS201.

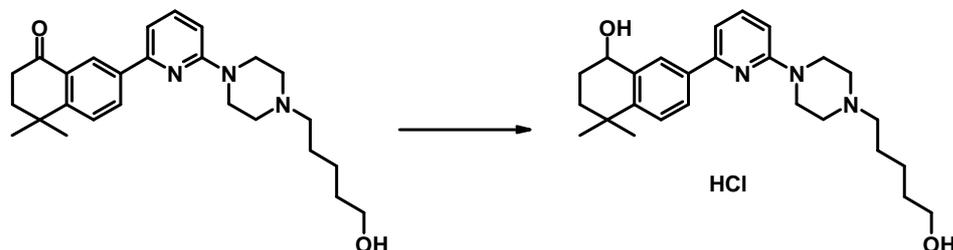
Rendimiento: 350 mg, sólido blanco. TR = 2,78 min (Método A), LCMS: 433 (M+H).

Etapa 3:

La transformación se realiza de forma análoga a FS520. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

- 20 Rendimiento: 58 mg, sólido blanco. TR = 2,76 min (Método A), LCMS: 477 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,10 – 3,25 (m, 13H), 3,25 – 3,14 (m, 2H), 3,07 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,41 – 2,30 (m, 2H), 2,17 – 2,02 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,28 (d, *J* = 13,9 Hz, 12H).

**FS905:****7-{6-[4-(5-Hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol**

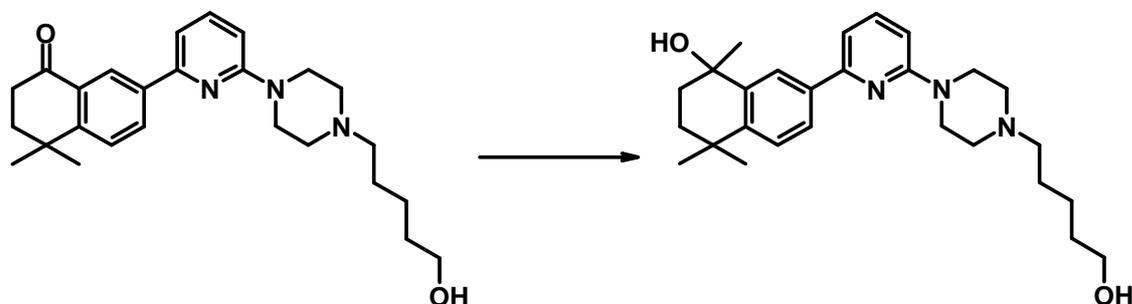
- 5 50 mg (0,12 mmol) de 7-{6-[4-(5-hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona se disuelven en 0,5 ml de THF y 1 ml de metanol, se enfría a 0 °C y se añaden 4,5 mg (0,12 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 30 min, se añade agua y se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativa y a continuación se transforma en clorhidrato con HCl metanólico.

Rendimiento: 39 mg, sólido blanco. TR = 2,45 min (Método A), LCMS: 424 (M+H).

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 3,20 – 3,06 (m, 4H), 2,06 – 1,68 (m, 6H), 1,52 – 1,34 (m, 4H), 1,26 (d, J = 18,6 Hz, 6H).

**FS906:**

- 15 **7-{6-[4-(5-Hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol**

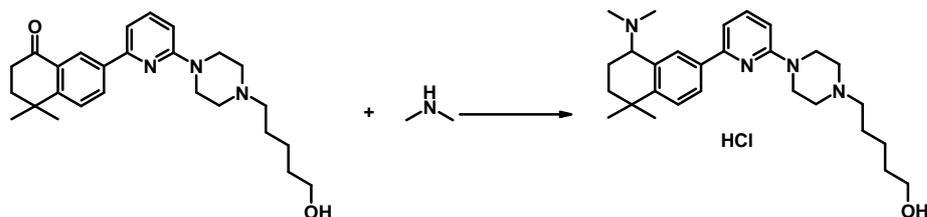


- 20 50 mg (0,12 mmol) de 7-{6-[4-(5-hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona se disuelven en 0,5 ml de THF, se enfría a 0°C y se añaden 224 µl (0,36 mmol) de metilitio en éter dietílico (al 5%). La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 0 °C y se calienta a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añade agua, una solución de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo, se seca y evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice.

Rendimiento: 9 mg. TR = 2,53 min (Método A), LCMS: 438 (M+H).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,52 – 3,35 (m, 4H), 3,25 – 3,06 (m, 4H), 2,12 – 1,64 (m, 6H), 1,55 – 1,34 (m, 7H), 1,26 (d, J = 7,4 Hz, 6H).

**FS907:****5-{4-[6-(8-Dimetilamino-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol**



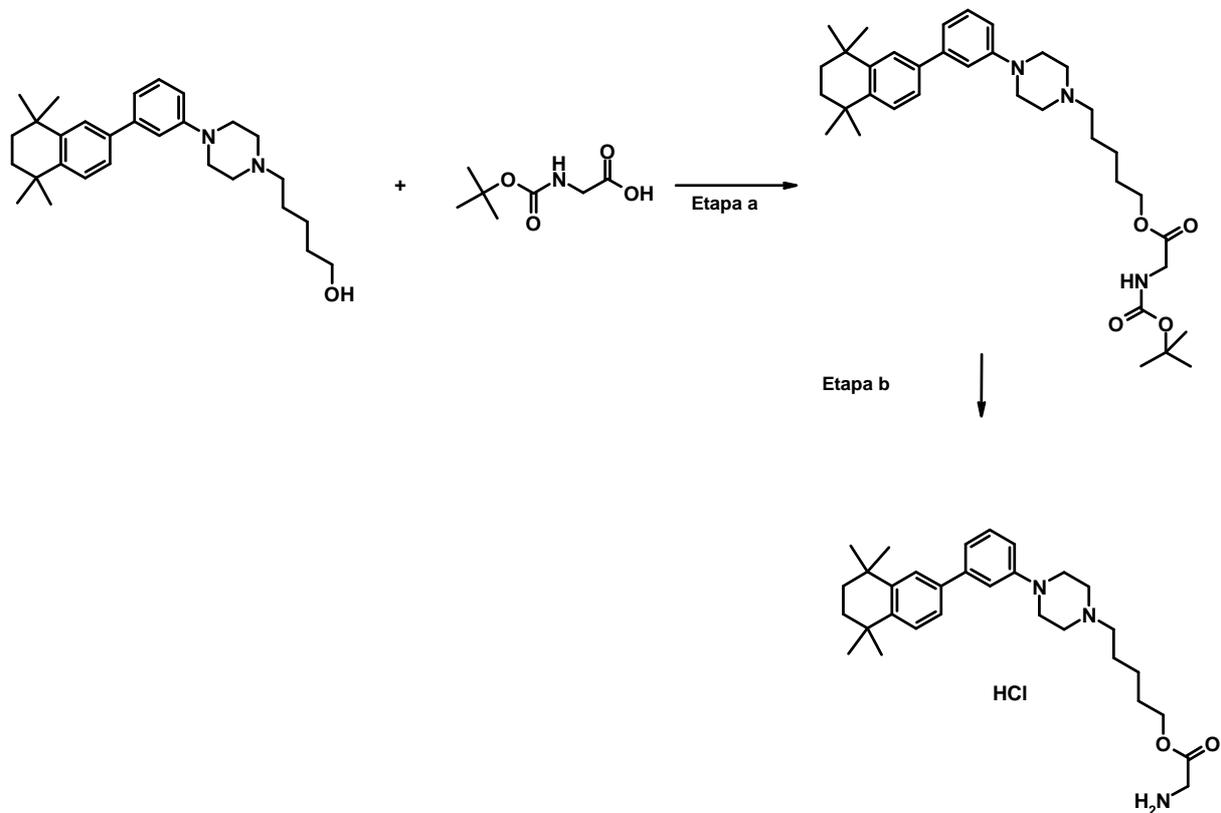
- 5 50 mg (0,12 mmol) de 7-(6-[4-(5-hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona se disuelven en 2 ml de dimetilamina 2M en THF, y se añaden 15 mg de cianoborohidruro sódico y 38 mg de isopropilato de titanio(IV), y se agita a 80 °C en un recipiente a presión. A la mezcla de reacción se añade agua, una solución de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo, se seca y evapora. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 5 mg. TR = 2,14 min (Método A), LCMS: 451 (M+H).

- 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 8,12 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,77 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 3,60 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,48 – 3,42 (m, 2H), 3,33 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,18 – 3,06 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,87 – 1,60 (m, 4H), 1,52 – 1,44 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 37,6 Hz, 6H).

**FS1001:**

- 15 **Aminoacetato de 5-{4-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-pentilo**



Etapa a:

40 mg (0,09 mmol) de 5-{4-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol y 64 mg (0,37 mmol) de Boc-Gly-OH en 5 ml de THF se disuelven en 1 ml de DCM y se añaden 38 mg (0,18 mmol) de

DCC así como 1,2 mg de DMAP. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se evapora hasta conseguir un residuo. La mezcla cruda se hace reaccionar posteriormente sin más purificación.

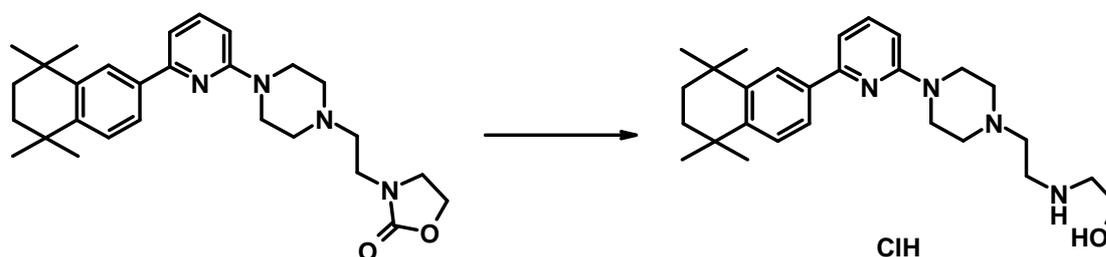
Etapa b:

- 5 La disociación del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

52 mg, sólido amarillo, TR = 2,94 min (Método A), LCMS: 492 (M+H).

**FS1002:**

**2-(2-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-etilamino)-etanol**



10

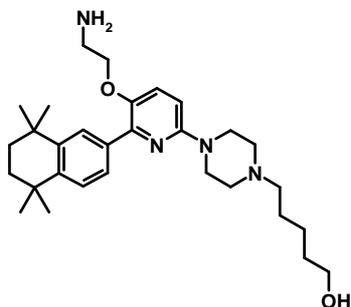
70 mg (0,15 mmol) de 3-(2-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-etil)-oxazolidin-2-ona se añadieron a 2 ml de metanol y 450  $\mu$ l de NaOH 1N y se refluieron durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa.

- 15 Rendimiento: 50 mg. TR = 2,68 min (Método A), LCMS: 437 (M+H).

RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado)  $\delta$  7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,67 (dd,  $J$  = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 3,74 – 3,69 (m, 2H), 3,61 – 3,38 (m, 4H), 4,3 – 3,8 (a, 6H), 3,25 (t,  $J$  = 12,2 Hz, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 2H), 1,77 – 1,62 (m, 4H), 1,36 – 1,22 (m, 12H).

**FS1003**

- 20 **5-{4-[5-(2-Amino-etoxi)-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol:**



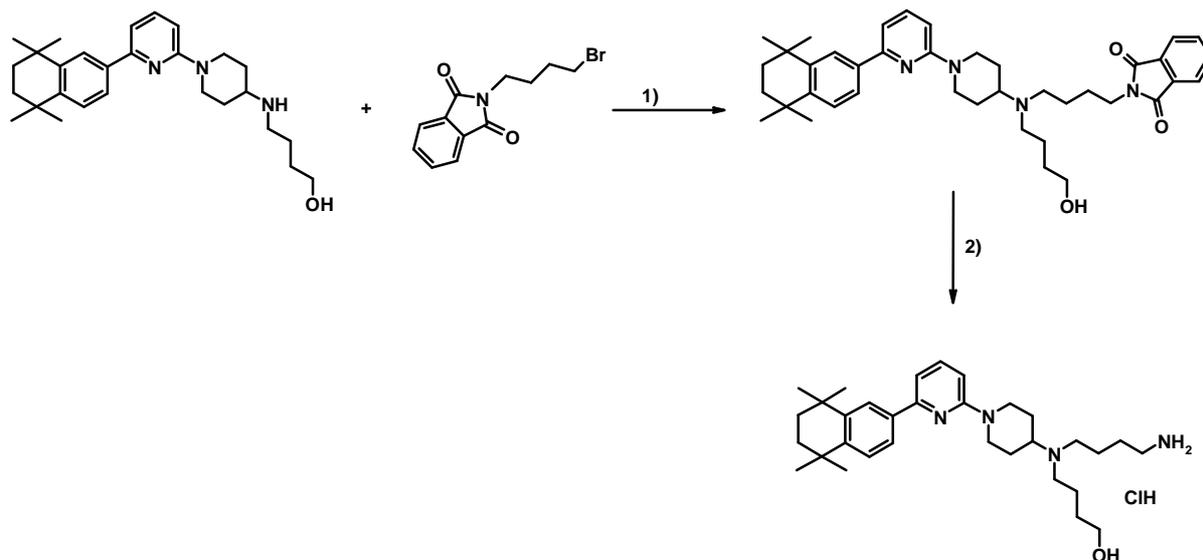
- 25 74 mg (0,09 mmol) de 2-(2-[6-[4-(5-hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-3-iloxi]-etil)-isoindol-1,3-diona se disuelven en 2 ml de etanol y se añaden 9  $\mu$ l de hidracina hidratada. La mezcla de reacción se agita 15 h a temperatura ambiente. Se forma un precipitado que se separa por aspiración, se lava con metanol y se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice. El producto se transforma en clorhidrato con HCl metanólico.

Rendimiento: 21 mg, sólido de color beige. TR = 2,38 min (Método A), LCMS: 495 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,58 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 6H), 1,77 – 1,61 (m, 6H), 1,50 – 1,41 (m, 2H), 1,35 (dt, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 12H).

5 **FS1004:**

**4-((4-Amino-butil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butan-1-ol**



Etapa 1:

10 La transformación se realiza de forma análoga a FS314.

Rendimiento: 48 mg. TR = 3,04 min (Método A), LCMS: 637 (M+H).

Etapa 3:

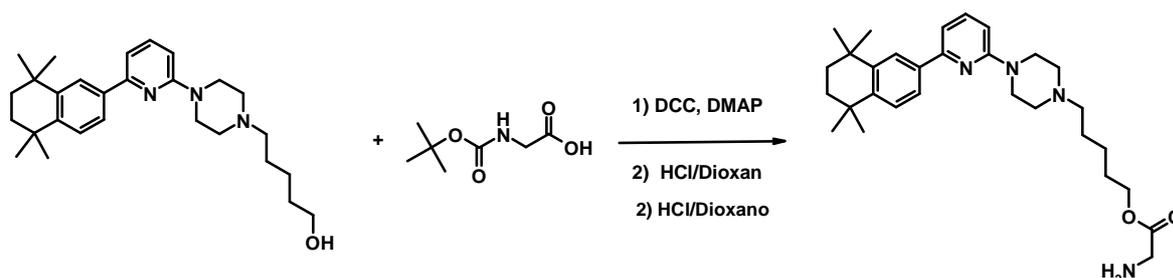
La transformación se realiza de forma análoga a FS1002.

Rendimiento: 13 mg. TR = 2,49 min (Método A), LCMS: 507 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,98 (dd, *J* = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,33 – 3,16 (m, 4H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,19 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 2H), 1,84 – 1,73 (m, 4H), 1,69 (s, 4H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,56 – 1,46 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 12,2 Hz, 12H).

**FS1005:**

20 **Aminoacetato de 5-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentilo:**



## Etapa 1:

5 30 mg (0,069 mmol) de 5-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol, 48 mg (0,276 mmol) de glicina protegida con Boc y 1 mg de DMAP se disuelven en 2 ml de THF y 0,5 ml de diclorometano, se añaden 28 mg (0,138 mmol) de DCC y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se extrae con una solución de bicarbonato sódico sat. y HCl 1 N, se seca y se evapora. El producto se hace reaccionar a continuación directamente sin más purificación.

## Etapa 2:

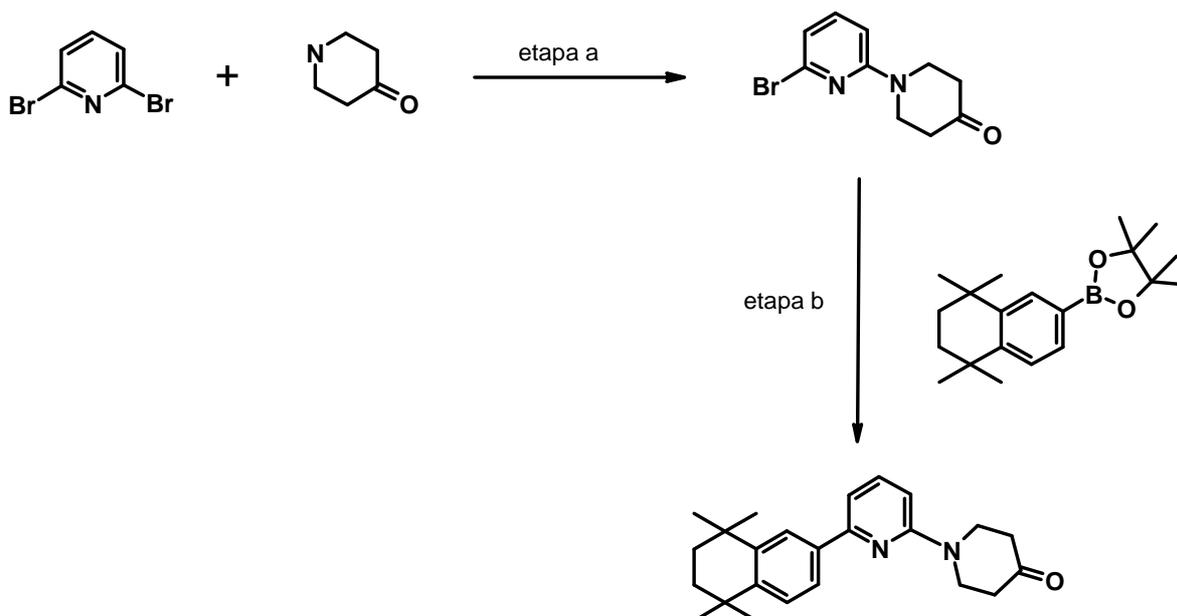
10 La disociación del grupo protector se realiza de forma análoga a FS201. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 34 mg. TR = 2,86 min (Método A), LCMS: 493 (M+H).

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado) δ 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 34,9, 11,7 Hz, 4H), 3,45 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 3,21 – 3,14 (m, 2H), 3,14 – 3,03 (m, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,28 (d, J = 19,2 Hz, 12H).

## FS1006:

## 6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona



## Etapa a:

20 6'-Bromo-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona

5 g (21,11 mmol) de 2,6-dibromopiridina, 2,09 g (21,11 mmol) de piridin-4-ona y 7,29 g de carbonato potásico (52,77 mmol) se suspenden en 30 ml de DMSO y se agitan a 120 °C durante la noche. Entonces el residuo se mezcla con agua y se extrae con AE. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra hasta obtener un residuo. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice.

2,58 g, aceite amarillo, TR = 2,64 min (Método A), LCMS: 255 (M+H).

Etapa b:

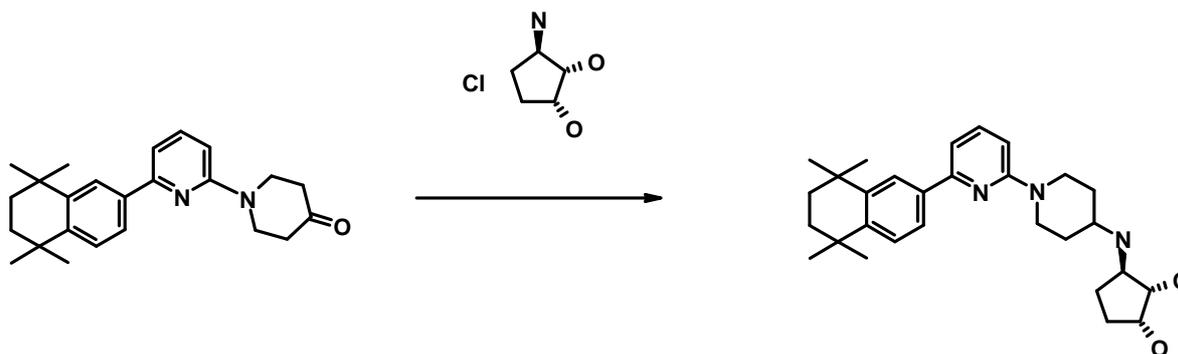
6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona

10 La producción se consigue análogamente a FS102 partiendo del producto de la Etapa a (1 g, 3,92 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano (1,36 g, 4,31 mmol).

1,04 g, aceite amarillo, TR = 3,22 min (Método A), LCMS: 363 (M+H).

**FS1007**

**(1R,2S,3R)-3-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-ciclopentan-1,2-diol**



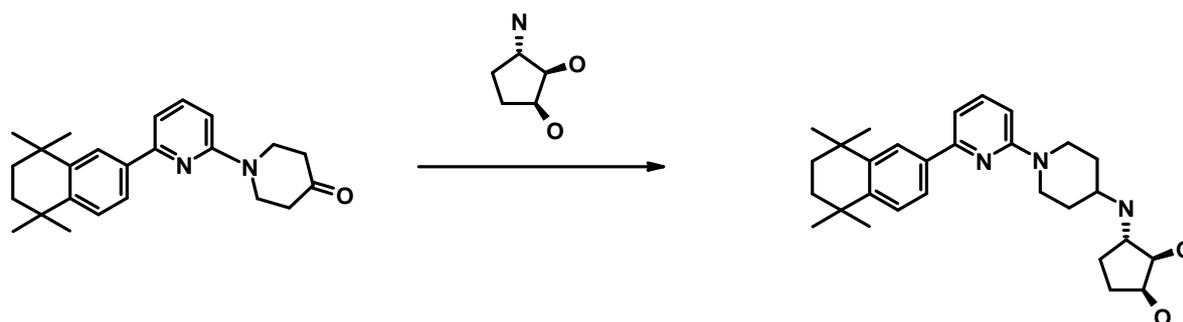
15 31 mg (0,199 mmol) de (1R,2S,3R)-3-amino-ciclopentan-1,2-diol se disuelven en 3,5 ml de THF y 2 ml de DMF y se añaden 33,8 µl de DIPEA. Se añaden 80 mg (0,199 mmol) de 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, se añaden 23 µl (0,398 mmol) de ácido acético glacial y se continua agitando durante 10 min. A continuación se añaden 89 mg (0,398 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se añade una solución concentrada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae dos veces con AE. La fase orgánica se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

46 mg, sólido blanco, TR = 2,54 min (Método B), LCMS: 464 (M+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 8,09 – 8,02 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,36 (dd, J=9,1, 3,1, 1H), 7,18 (dd, J=7,3, 3,5, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 2H), 4,09 – 3,96 (m, 2H), 3,70 – 3,43 (m, 2H), 3,38 – 3,25 (m, 2H), 2,37 – 2,22 (m, 2H), 2,07 – 1,58 (m, 10H), 1,34 (d, J=12,6, 12H).

**FS1008:**

30 **(1S,2R,3S)-3-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-ciclopentan-1,2-diol**



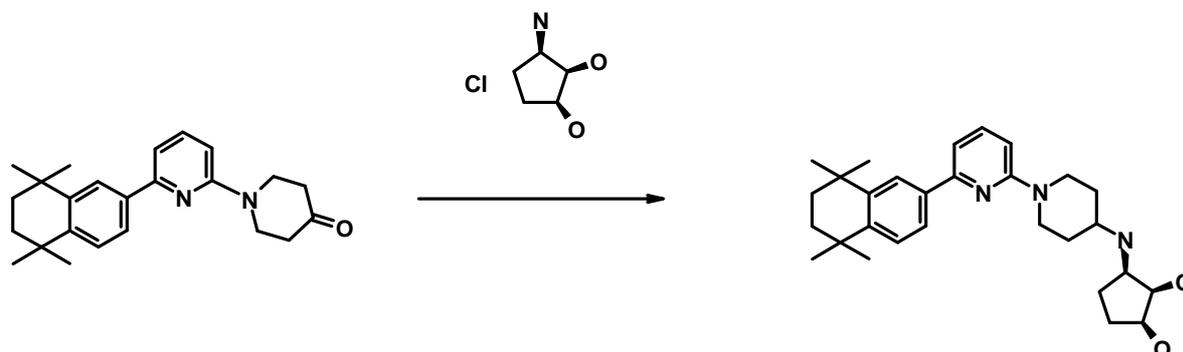
La preparación se realiza de forma análoga a FS1007 sin la adición de DIPEA partiendo de 23 mg (0,199 mmol) (1S,2R,3S)-3-amino-ciclopentan-1,2-diol y 80 mg (0,199 mmol) 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

5 Rendimiento: 46 mg, sólido blanco, TR = 2,49 min (Método B), LCMS: 464 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ ATF deuterado)  $\delta$  = 7,91 (d,  $J=1,8$ , 1H), 7,71 (dd,  $J=8,2$ , 1,8, 1H), 7,65 (t,  $J=8,0$ , 1H), 7,40 (d,  $J=8,3$ , 1H), 7,17 (d,  $J=7,4$ , 1H), 6,88 (d,  $J=8,5$ , 1H), 4,50 (d,  $J=12,7$ , 2H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 2,92 (dd,  $J=27,3$ , 13,3, 2H), 2,22 – 2,07 (m, 3H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,68 (s, 4H), 1,65 – 1,50 (m, 4H), 1,29 (d,  $J=17,3$ , 12H).

#### FS1009:

10 **(1S,2R,3R)-3-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-ciclopentano-1,2-diol**



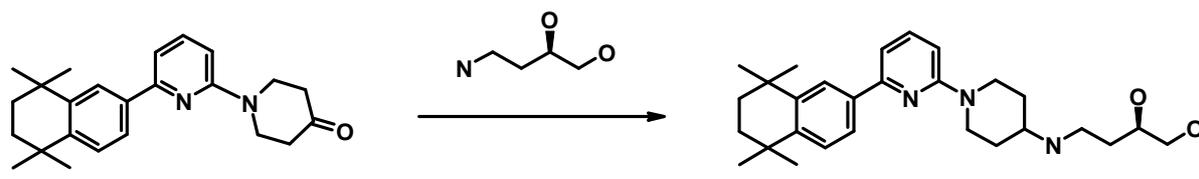
15 La preparación se realiza de forma análoga a FS1007 partiendo de 31 mg (0,199 mmol) (1S,2R,3S)-3-amino-ciclopentan-1,2-diol y 80 mg (0,199 mmol) 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 52 mg, sólido blanco, TR = 2,54 min (Método B), LCMS: 464 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado)  $\delta$  = 8,04 (dd,  $J=9,1$ , 7,4, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,35 (d,  $J=9,0$ , 1H), 7,18 (d,  $J=7,2$ , 1H), 4,39 (d,  $J=13,4$ , 2H), 4,09 – 4,01 (m, 2H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 3,30 (t,  $J=12,0$ , 2H), 2,29 (dd,  $J=28,5$ , 11,2, 2H), 2,06 – 1,70 (m, 10H), 1,33 (d,  $J=10,2$ , 12H).

20 **FS1010:**

**(R)-4-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butano-1,2-diol**



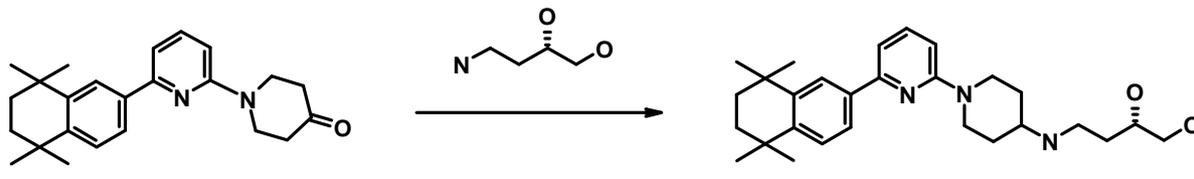
5 preparación se realiza de forma análoga a FS1008 partiendo de 21 mg (0,199 mmol) de (R)-4-amino-butano-1,2-diol y 80 mg (0,199 mmol) de 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipiridinil-4-ona. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

5 Rendimiento: 29 mg, resina, TR = 2,43 min (Método B), LCMS: 452 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 8,04 (dd, J=9,0, 7,4, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,35 (d, J=9,1, 1H), 7,19 (d, J=7,3, 1H), 4,40 (d, J=13,8, 2H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 3,41 – 3,26 (m, 3H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 2,24 (d, J=10,3, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,84 – 1,66 (m, 7H), 1,34 (d, J=10,4, 12H).

#### FS1011:

10 Preparación de (S)-4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butano-1,2-diol



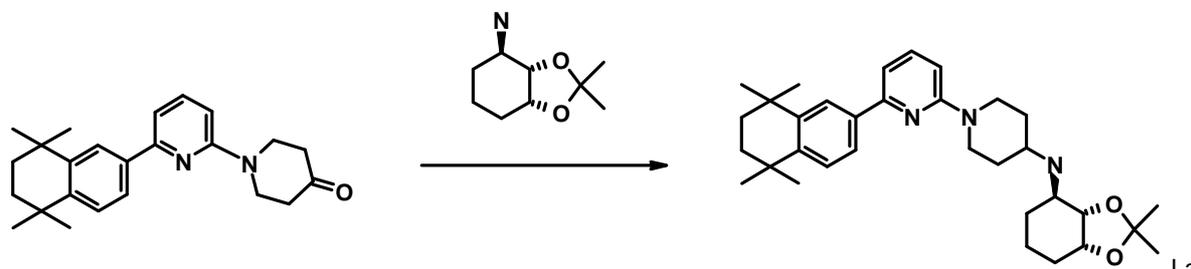
15 preparación se realiza de forma análoga a FS1008 partiendo de 21 mg (0,199 mmol) de (S)-4-amino-butano-1,2-diol y 80 mg (0,199 mmol) de 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipiridinil-4-ona. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 40 mg, resina, TR = 2,42 min (Método B), LCMS: 452 (M+H).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 8,05 (dd, J=9,1, 7,4, 1H), 7,69 (d, J=1,7, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,34 (d, J=9,0, 1H), 7,16 (d, J=7,2, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 2H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,39 – 3,28 (m, 2H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 2,26 (d, J=12,1, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 2H), 1,75 (s, 4H), 1,34 (d, J=9,3, 12H).

#### FS1012:

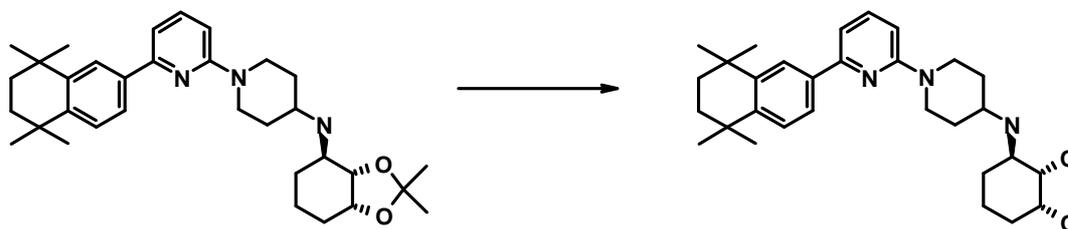
((3aS,4R,7aR)-2,2-Dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amina



25 preparación se realiza de forma análoga a FS1008 partiendo de 34 mg (0,199 mmol) de (3aS,4R,7aR)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina y 80 mg (0,199 mmol) de 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipiridinil-4-ona. La purificación se realiza mediante cromatografía rápida de columna en gel de sílice.

Rendimiento: 91 mg, resina amarilla, TR = 3,09 min (Método B), LCMS: 518 (M+H).

30 FS1013:

**(1R,2S,3R)-3-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-ciclohexano-1,2-diol**

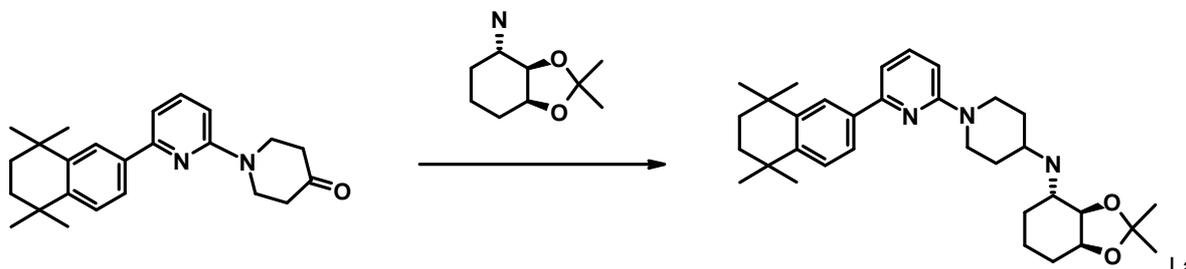
5 91 mg de ((3aS,4R,7aR)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amina se añaden a 10 ml de HCl 1,25 N en metanol y se agita por la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y se seca con alto vacío. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 106 mg, sólido claro, TR = 2,61 min (Método B), LCMS: 478 (M+H).

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 8,05 (dd, J=9,0, 7,4, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,36 (d, J=9,1, 1H), 7,19 (d, J=7,3, 1H), 4,41 (d, J=13,4, 2H), 3,99 (d, J=2,4, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 1H), 3,54 – 3,49 (m, 1H), 3,37 – 3,25 (m, 3H), 2,26 – 2,08 (m, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,64 (m, 7H), 1,56 – 1,39 (m, 3H), 1,34 (d, J=13,0, 12H).

**FS1014**

15 **((3aR,4S,7aS)-2,2-Dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amina**

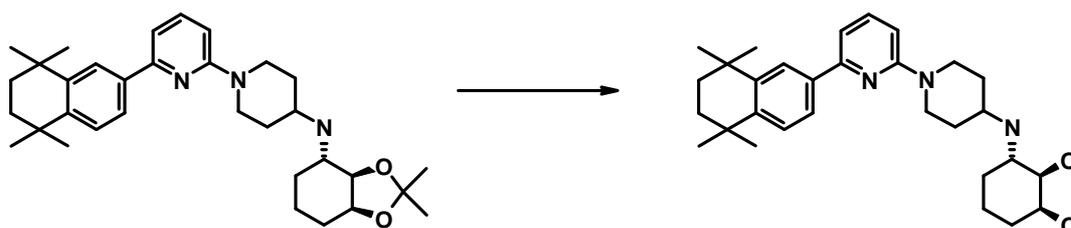


20 preparación se realiza de forma análoga a FS1008 en THF partiendo de 62 mg (0,360 mmol) de (3aR,4S,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina y 145 mg (0,360 mmol) de 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona. La purificación se realiza mediante cromatografía rápida de columna en gel de sílice.

Rendimiento: 168 mg, resina incolora, TR = 3,58 min (Método B), LCMS: 518 (M+H).

**FS1015**

**(1S,2R,3S)-3-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-ciclohexano-1,2-diol**



25

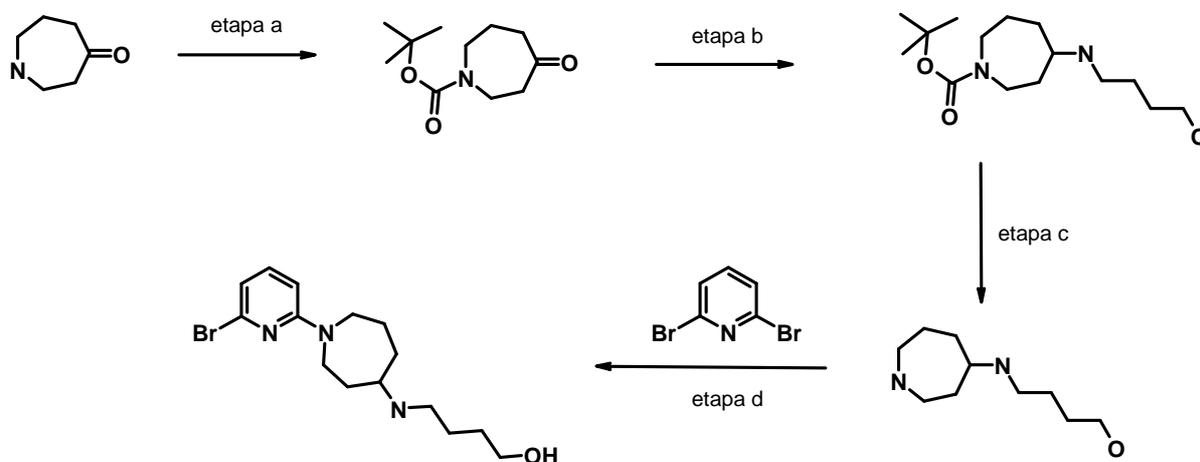
168 mg de ((3aR,4S,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amina se añaden a 10 ml de HCl 1,25 N en metanol y se agita por la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y se seca con alto vacío. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

5 Rendimiento: 171 mg, sólido claro, TR = 2,73 min (Método B), LCMS: 478 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 8,06 (dd, J=9,1, 7,4, 1H), 7,71 (d, J=1,1, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,37 (d, J=9,1, 1H), 7,18 (d, J=7,3, 1H), 4,41 (d, J=13,3, 2H), 4,01 (d, J=2,5, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,56 – 3,51 (m, 1H), 3,37 – 3,28 (m, 3H), 2,27 – 2,10 (m, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,89 – 1,66 (m, 7H), 1,58 – 1,29 (m, 15H).

#### FS1016:

#### 10 Preparación de 4-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-azepan-4-ilamino]-butan-1-ol



#### Etapa a:

#### Éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico

15 1,04 g (6,98 mmol) de clorhidrato de azepan-4-ona se añaden a una solución de 1,63 g (15,35 mmol) de carbonato sódico en 10 ml de agua. Se añade gota a gota lentamente una disolución de 1,68 g (7,68 mmol) de di-terc-butildicarbonato en 10 ml de THF bajo fuerte agitación. A continuación se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, para pasar a evaporar el residuo acuoso y extraer 3 veces con EE. La fase orgánica se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra hasta obtener un residuo.

1,62 g, aceite marrón, TR = 1,94 min (Método B).

#### 20 Etapa b:

#### Éster terc-butílico del ácido 4-(4-hidroxi-butilamino)-azepan-1-carboxílico

25 El producto de la Etapa a (1,09 g, 4,65 mmol) se suspende en 10 ml de THF y se añaden 864 µl (9,3 mmol) de 4-amino-1-butanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, se añaden 532 µl (9,3 mmol) de ácido acético glacial y se continua agitando durante 10 min. A continuación se añade triacetoxiborohidruro sódico (1,97 g, 9,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se evapora hasta obtener un residuo, se añade agua y se extrae 3 veces con AE. La fase orgánica se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora.

1,39 g, aceite amarillo, LCMS: 287 (M+H).

#### Etapa c:

#### 30 4-(Azepan-4-ilamino)-butan-1-ol

El producto de la Etapa b (1,32 g, 4,65 mmol) se disuelve en 8 ml de dioxano, se añaden 16 ml de HCl 4N en dioxano y se agita durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentra y se seca con alto vacío.

1,09 g, aceite amarillo, LCMS: 187 (M+H).

Etapa d:

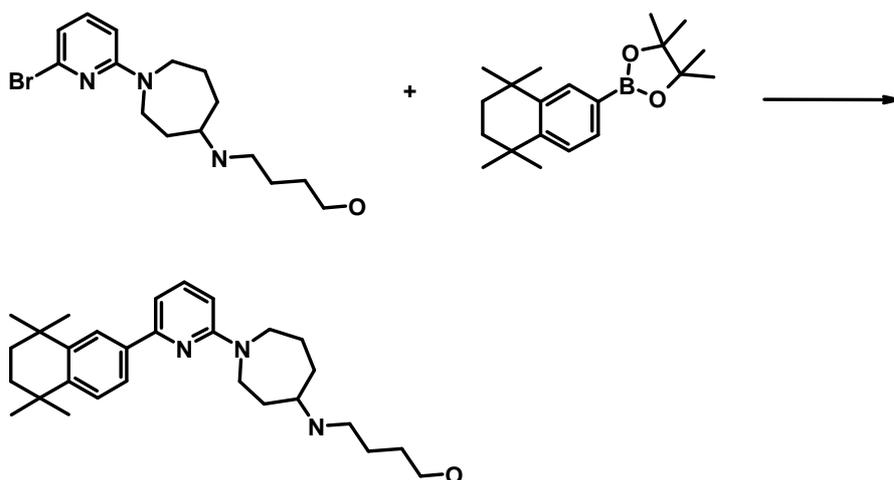
5 4-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-azepan-4-ilamino]-butan-1-ol

545 mg (2,3 mmol) de 2,6-dibromopiridina, el producto de la Etapa c (428 mg, 2,3 mmol) y 954 mg (6,9 mmol) de carbonato potásico se suspenden en 20 ml de DMSO y se agita durante una noche a 120 °C. Entonces se añade agua a la mezcla y se extrae con AE. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra hasta obtener un residuo. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía rápida en columna de fase reversa en gel de sílice C18.

300 mg, aceite incoloro, TR = 1,63 min (Método B), LCMS: 343 (M+H).

**FS1017:**

**Preparación de 4-{1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-azepan-4-ilamino}-butan-1-ol**



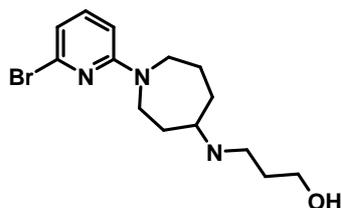
15 La preparación se realiza de forma análoga a FS102 partiendo de 106 mg (0,304 mmol) de 4-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-azepan-4-ilamino]-butan-1-ol y 116 mg (0,334 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano. El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida en columna de fase reversa en gel de sílice C18. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

20 68 mg, sólido claro, TR = 2,49 min (Método B), LCMS: 450 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 7,94 (t, J=8,2, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (c, J=8,2, 2H), 7,18 (d, J=9,1, 1H), 7,03 (d, J=7,0, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 2H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 3,34 – 3,21 (m, 1H), 3,03 – 2,87 (m, 2H), 2,31 (d, J=12,5, 1H), 2,08 (dd, J=25,8, 14,1, 2H), 1,93 – 1,43 (m, 11H), 1,33 – 1,20 (m, 12H).

25 **FS1018:**

**Preparación de 3-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-azepan-4-ilamino]-propan-1-ol**

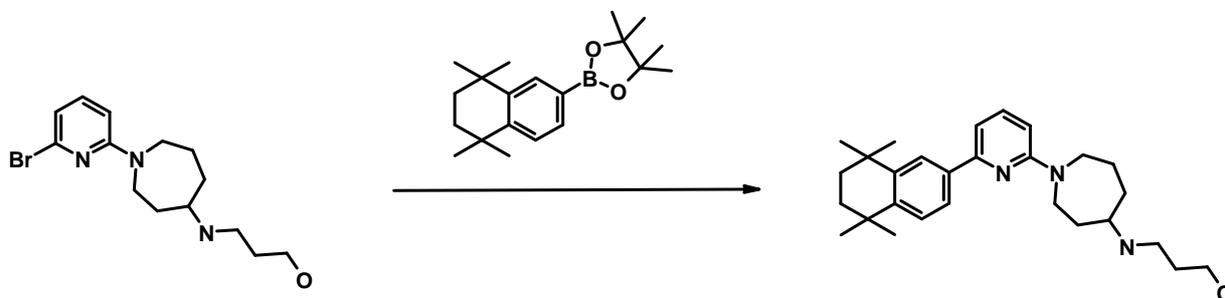


La preparación se realiza de forma análoga a 4-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-azepan-4-ilamino]-butan-1-ol partiendo de 127  $\mu$ l (1,69 mmol) de 3-amino-1-propanol.

524 mg, aceite amarillo, TR = 1,59 min (Método B), LCMS: 329 (M+H).

#### 5 FS1019:

**Preparación de 3-{1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-azepan-4-ilamino}-propan-1-ol**



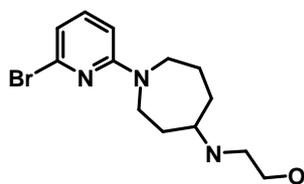
10 La preparación se realiza de forma análoga a FS102 partiendo de 107 mg (0,323 mmol) de 3-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-azepan-4-ilamino]-propan-1-ol y 123 mg (0,356 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano. El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida en columna de fase reversa en gel de sílice C18. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

84 mg, sólido claro, TR = 2,53 min (Método B), LCMS: 436 (M+H).

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado)  $\delta$  = 8,02 (dd,  $J=9,1$ , 7,4, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,26 (d,  $J=9,2$ , 1H), 7,12 (d,  $J=7,3$ , 1H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,83 – 3,71 (m, 2H), 3,57 (t,  $J=5,9$ , 2H), 3,41 – 3,30 (m, 1H), 3,11 – 3,03 (m, 2H), 2,39 (d,  $J=13,8$ , 1H), 2,23 – 2,04 (m, 2H), 1,98 – 1,79 (m, 4H), 1,77 – 1,63 (m, 5H), 1,33 (dd,  $J=10,0$ , 7,3, 12H).

#### FS1020

**Preparación de 2-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-azepan-4-ilamino]-etanol**

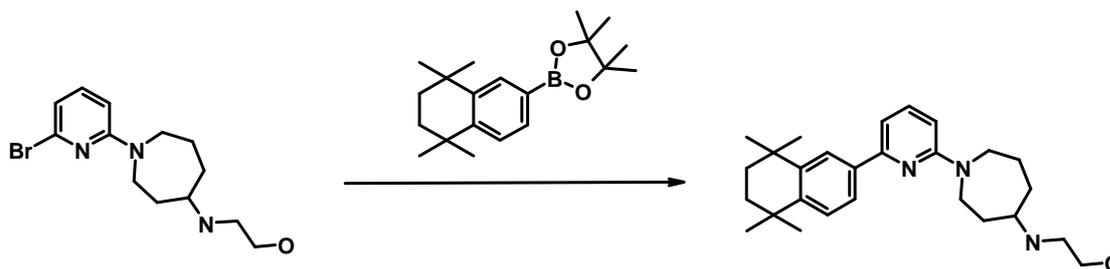


20

La preparación se realiza de forma análoga a 4-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-azepan-4-ilamino]-butan-1-ol partiendo de 99  $\mu$ l (1,65 mmol) de etanolamina.

85 mg, aceite incoloro, TR = 1,55 min (Método B), LCMS: 315 (M+H).

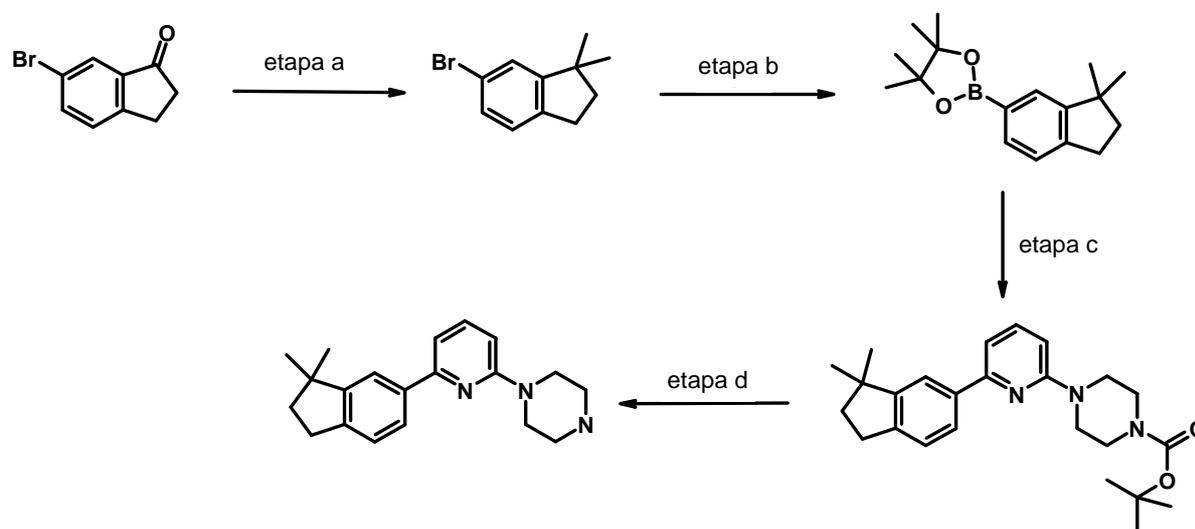
#### FS1021

**Preparación de 2-[1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-azepan-4-ilamino]-etanol**

5 La preparación se realiza de forma análoga a FS102 partiendo de 79 mg (0,245 mmol) de 2-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-azepan-4-ilamino]-etanol y de 96 mg (0,257 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano. El producto se purifica mediante HPLC preparativa y se transforma en clorhidrato con HCl metanólico.

49 mg, sólido claro, TR = 2,48 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado)  $\delta$  = 8,03 (dd,  $J=9,2, 7,3, 1\text{H}$ ), 7,69 (d,  $J=1,8, 1\text{H}$ ), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,28 (d,  $J=9,2, 1\text{H}$ ), 7,12 (d,  $J=7,1, 1\text{H}$ ), 4,06 – 3,96 (m, 1H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 4H), 3,43 – 3,34 (m, 1H), 3,13 – 3,02 (m, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 2H), 1,78 – 1,66 (m, 5H), 1,39 – 1,30 (m, 12H).

**FS1022****Preparación de 1-[6-(3,3-Dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazina**

15 Etapa a:

6-Bromo-1,1-dimetil-indano

20 Se disuelven 5,75 ml (52,10 mmol) de cloruro de titanio (IV) en 50 ml de DCM en atmósfera de argón y se enfrían a -78 °C. A esta temperatura se añade gota a gota una disolución de dimetilzinc 2M en THF (37,22 ml, 74,43 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 min. Se añade gota a gota una disolución de 5,24 g (24,81 mmol) de 6-bromo-1-indanona en 50 ml de DCM a -75 °C. La mezcla de reacción se agita durante 45 min, se lleva lentamente a temperatura ambiente, a continuación se agita a temperatura ambiente durante la noche, se enfría a 0 °C, se detiene con MeOH, se diluye con agua y se extrae 3 veces con DCM. La fase orgánica se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo se purifica con cromatografía rápida en columna de fase reversa en gel de sílice C18 y a continuación se destila bajo presión reducida.

3,14g, aceite incoloro, TR = 3,64 min (Método B).

Etapa b:

2-(3,3-Dimetil-indan-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

5 La preparación se realiza de forma análoga a FS102 partiendo del producto de la Etapa a (1,99 g, 8,85 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano (2,92 g, 11,50 mmol).

1,34 g, sólido amarillo, TR = 3,81 min (Método B), LCMS: 273 (M+H).

Etapa c:

Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3,3-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazina-1-carboxílico

10 La preparación se realiza de forma análoga a FS102 partiendo de 400 mg (1,17 mmol) de éster terc-butílico del ácido 6'-cloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico y 458 mg (1,26 mmol) del producto de la Etapa b.

424 mg, sólido blanco, TR = 3,75 min (Método B), LCMS: 408 (M+H).

Etapa d:

1-[6-(3,3-Dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazina

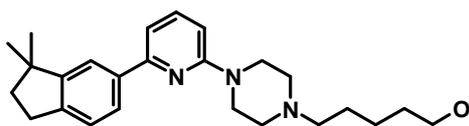
15 El compuesto se prepara de forma análoga a FS201 partiendo del producto de la Etapa c (424 mg, 1,04 mmol). El producto es el clorhidrato.

318 mg, sólido blanco. TR = 2,52 min (Método B), LCMS: 308 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 8,01 (dd, J=8,8, 7,6, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,39 (d, J=7,8, 1H), 7,26 (dd, J=8,1, 5,2, 2H), 4,05 – 3,97 (m, 4H), 3,42 – 3,34 (m, 4H), 2,98 (t, J=7,2, 2H), 1,99 (t, J=7,2, 2H), 1,32 (s, 6H).

20 **FS1023**

**5-{4-[6-(3,3-Dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol**



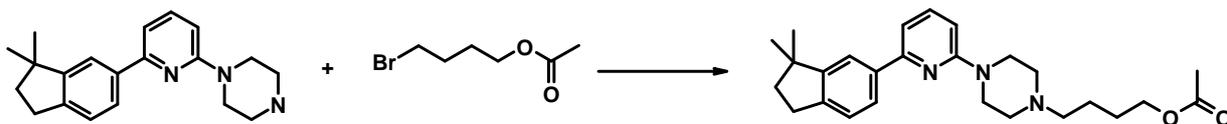
La preparación se realiza de forma análoga a FS501 partiendo de 144 mg (0,47 mmol) de 1-[6-(3,3-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazina y 96 mg (0,94 mmol) 5-hidroxi-pentanal. El producto es el clorhidrato.

25 92 mg, sólido claro. TR = 2,56 min (Método B), LCMS: 394 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 7,94 (dd, J=8,6, 7,6, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,36 (d, J=7,8, 1H), 7,30 (d, J=7,4, 1H), 7,19 (d, J=8,8, 1H), 4,54 (d, J=13,8, 2H), 3,70 (d, J=11,9, 2H), 3,50 (t, J=6,3, 3H), 3,25 – 3,18 (m, 7H), 3,00 – 2,92 (m, 2H), 1,98 (t, J=7,2, 2H), 1,83 – 1,74 (m, 2H), 1,59 – 1,51 (m, 2H), 1,48 – 1,40 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).

30 **FS1024**

**Acetato de 4-{4-[6-(3,3-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butilo**

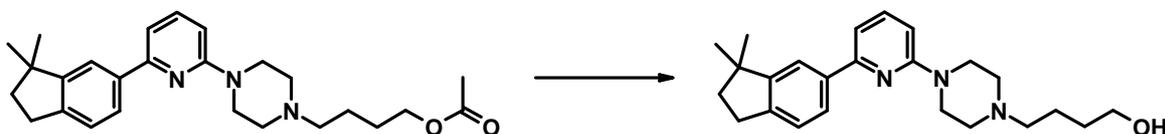


La preparación se realiza de forma análoga a FS401 partiendo de 142 mg (0,46 mmol) de 1-[6-(3,3-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazina y 90  $\mu$ l de bromobutilacetato y utilizando 2 equivalentes de carbonato potásico.

104 mg, aceite amarillo. TR = 2,65 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

5 **FS1025**

**4-{4-[6-(3,3-Dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol**



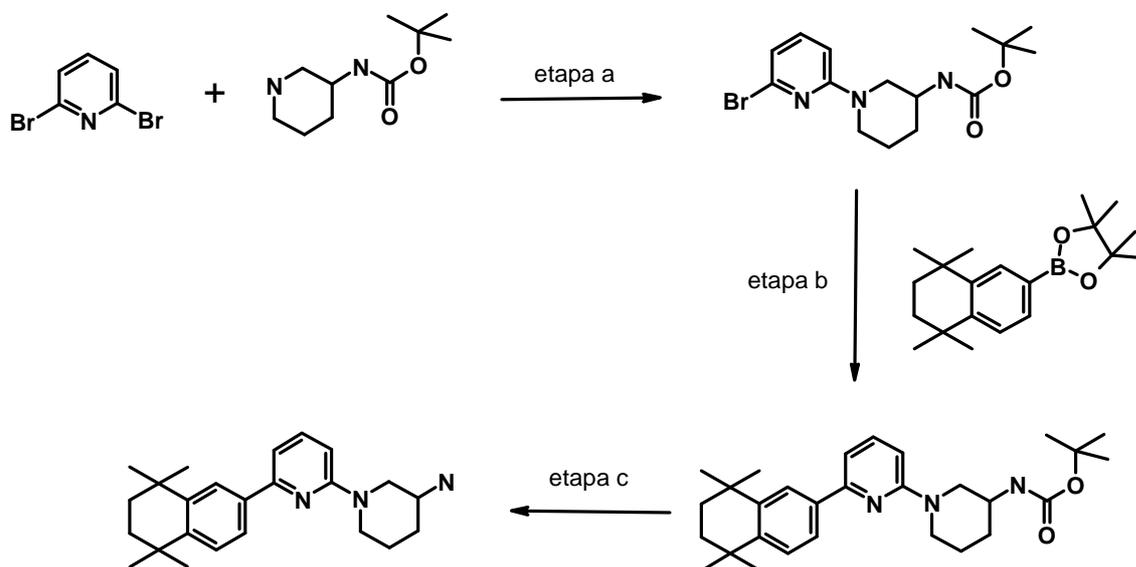
10 La preparación se realiza de forma análoga a FS402 partiendo de 104 mg (0,23 mmol) de acetato de 4-{4-[6-(3,3-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butilo. El producto es el clorhidrato.

51 mg, sólido claro. TR = 2,49 min (Método B), LCMS: 380 (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado)  $\delta$  = 7,86 (dd,  $J=8,6$ , 7,6, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,32 (t,  $J=7,8$ , 2H), 7,10 (d,  $J=8,6$ , 1H), 4,54 (d,  $J=14,0$ , 2H), 3,68 (d,  $J=11,6$ , 2H), 3,48 (dt,  $J=25,2$ , 9,2, 4H), 3,29 – 3,13 (m, 4H), 2,94 (t,  $J=7,2$ , 2H), 1,96 (t,  $J=7,2$ , 2H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,60 – 1,49 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

15 **FS1026**

**Preparación de 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilamina**

Etapa a:5 Éster terc-butílico del ácido (6'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-il)-carbámico

La preparación se realiza de forma análoga partiendo de 1 g (4,23 mmol) de 2,6-dibromopiridina y 845 mg (4,22 mmol) de éster terc-butílico del ácido piperidin-3-il-carbámico.

1,28 g, aceite marrón, TR = 3,16 min (Método B), LCMS: 356 (M+H).

Etapa b:10 Éster terc-butílico del ácido [6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-il]-carbámico

La preparación se consigue de forma análoga a FS102 partiendo de 1,28 g (3,54 mmol) del producto de la Etapa a y 1,46 g (3,91 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano.

1,07 g, aceite incoloro, TR = 3,61 min (Método B), LCMS: 464 (M+H).

15 Etapa c:6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilamina

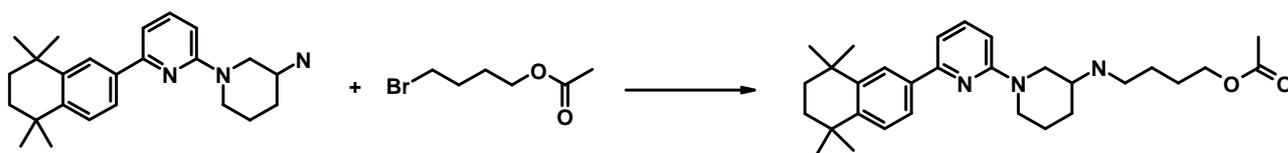
El compuesto se prepara de forma análoga a FS201 partiendo del producto de la Etapa b.

828 mg, sólido amarillo. TR = 2,66 min (Método B), LCMS: 364 (M+H).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 8,05 (dd, J=9,1, 7,4, 1H), 7,69 (d, J=1,5, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,31 (d, J=9,0, 1H), 7,17 (d, J=7,2, 1H), 4,19 (dd, J=13,5, 3,3, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,88 – 1,71 (m, 6H), 1,39 – 1,30 (m, 12H).

**FS1027**

**Acetato de 4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilamino]-butilo**

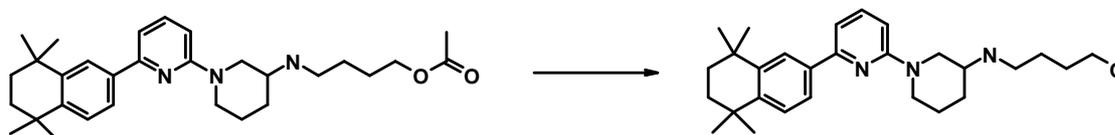


5 La preparación se realiza de forma análoga a FS401 partiendo de 94 mg (0,46 mmol) de 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilamina y 45  $\mu$ l de bromobutilacetato, utilizando 2 equivalentes de carbonato potásico.

49 mg, aceite amarillo. TR = 2,87 min (Método B), LCMS: 478 (M+H).

### FS1028

10 4-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilamino]-butan-1-ol



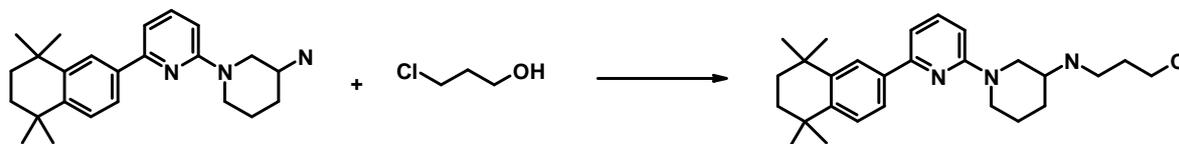
La preparación se realiza de forma análoga a FS402 partiendo de 49 mg (0,23 mmol) de acetato de 4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilamino]-butilo. El producto es el clorhidrato.

15 43 mg, sólido claro. TR = 2,70 min (Método B), LCMS: 436 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado)  $\delta$  = 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,68 (d,  $J=1,9$ , 1H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 7,23 (dd,  $J=8,9$ , 4,3, 1H), 7,14 (d,  $J=7,3$ , 1H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 3,99 (d,  $J=13,7$ , 1H), 3,49 – 3,24 (m, 5H), 3,10 – 2,97 (m, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,60 (m, 8H), 1,54 – 1,45 (m, 2H), 1,25 (d,  $J=11,7$ , 12H).

### FS1029

20 3-[6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilamino]-propan-1-ol



La preparación se realiza de forma análoga a FS301 partiendo de 73 mg (0,20 mmol) de 6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilamina y 33  $\mu$ l de 3-cloro-1-propanol. El producto es el clorhidrato.

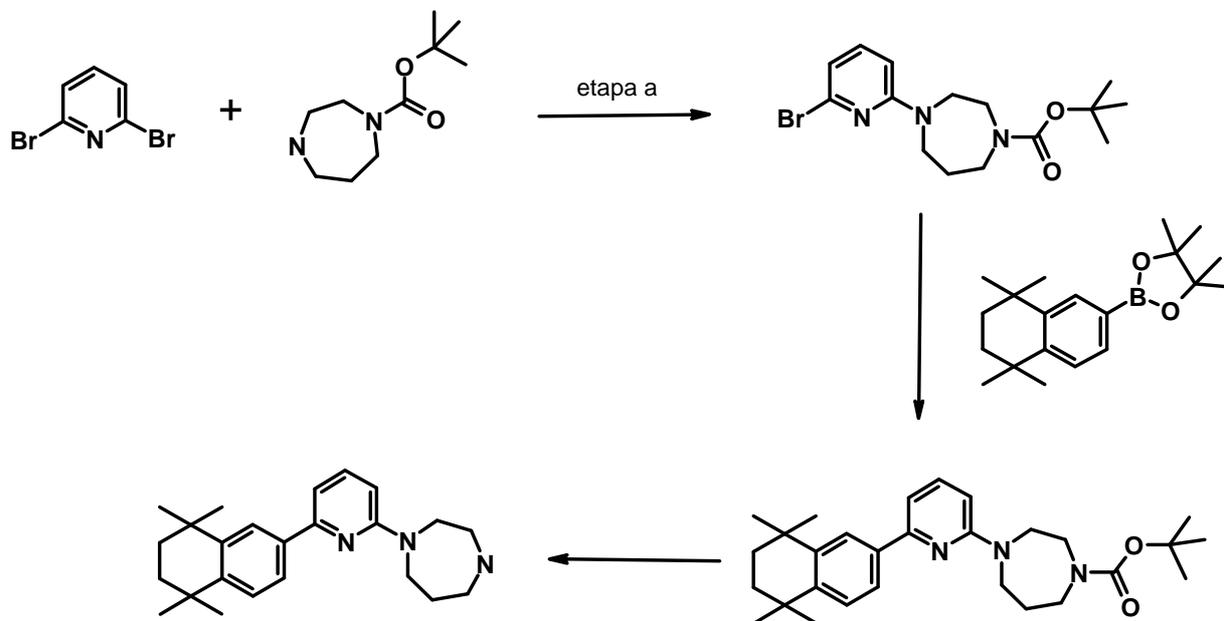
25 75 mg, sólido claro. TR = 3,44 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ ATF deuterado)  $\delta$  = 7,97 (dd,  $J=16,5$ , 8,9, 1H), 7,77 (dd,  $J=16,4$ , 1,8, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (dd,  $J=8,3$ , 2,8, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 4,32 (dd,  $J=100,2$ , 11,2, 1H), 4,10 – 3,91 (m, 1H), 3,57 (t,  $J=5,9$ , 1H), 3,55 – 3,30 (m, 3H), 3,24 – 3,15 (m, 4H), 2,24 – 2,06 (m, 1H), 1,96 – 1,68 (m, 8H), 1,37 – 1,29 (m, 12H).

30

## FS1030

## Preparación de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)piridin-2-il]-[1,4]diazepano

5 Etapa a:Éster terc-butílico del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico

La preparación se realiza de forma análoga partiendo de 1,02 g (4,31 mmol) de 2,6-dibromopiridina y 856 mg (4,27 mmol) de éster terc-butílico del ácido azepan-4-il-carbámico.

1,17 g, aceite marrón, TR = 3,19 min (Método B), LCMS: 357 (M+H).

10 Etapa b:Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico

La preparación se consigue de forma análoga a FS102 partiendo de 1,13 g (3,54 mmol) del producto de la Etapa a y 1,46 g (3,49 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano.

15 1,01 g, aceite incoloro, TR = 3,91 min (Método B), LCMS: 464 (M+H).

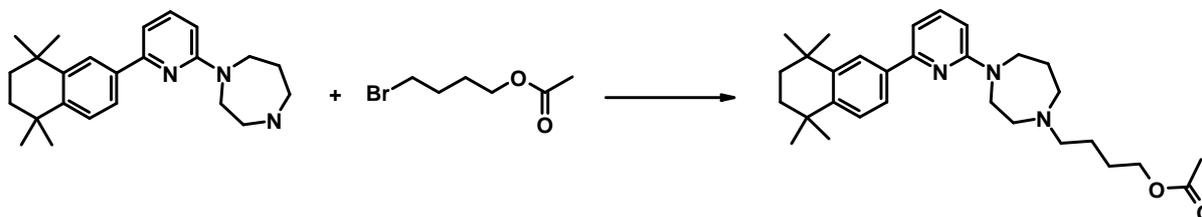
Etapa c:1-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-[1,4]diazepano

El compuesto se prepara de forma análoga a FS201 partiendo del producto de la Etapa b.

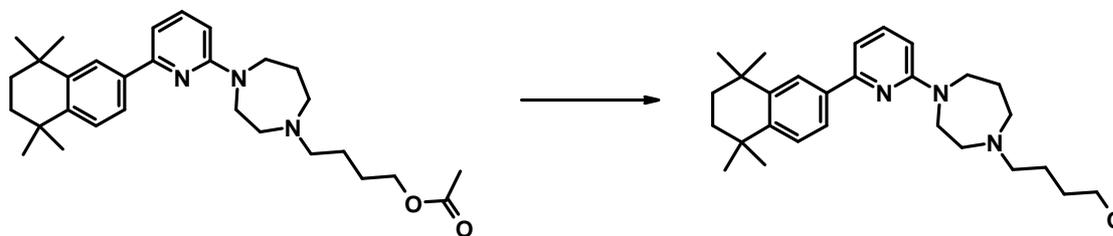
627 mg, cristales blancos. TR = 2,71 min (Método B), LCMS: 364 (M+H).

20 NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 8,00 (dd, J=9,1, 7,4, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,21 (dd, J=35,0, 8,2, 2H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 3,89 (t, J=5,8, 2H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 3,38 – 3,30 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,28 – 2,15 (m, 2H), 1,73 (s, 4H), 1,33 (d, J=9,7, 12H).

## FS1031

**Acetato de 4-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-[1,4]diazepan-1-il]-butano-1-ol**

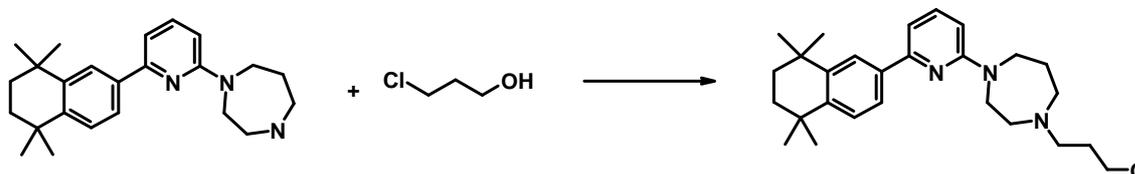
5 La preparación se realiza de forma análoga a FS401 partiendo de 68 mg (0,19 mmol) de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-[1,4]diazepano y 34 µl de bromobutilacetato utilizando 2 equivalentes de carbonato potásico.

**FS1032****4-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-[1,4]diazepan-1-il]-butano-1-ol**

La preparación se realiza de forma análoga a FS402. El producto es el clorhidrato.

10 40 mg, sólido claro. TR = 2,73 min (Método B), LCMS: 436 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,20 – 7,03 (m, 2H), 4,35 (t, J=5,7, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 3,77 – 3,61 (m, 2H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,43 (t, J=6,0, 1H), 3,39 – 3,23 (m, 2H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 2,40 – 2,15 (m, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 3H), 1,65 (s, 4H), 1,50 – 1,41 (m, 1H), 1,25 (d, J=22,4, 12H).

**15 FS1033****3-{4-[6-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-[1,4]diazepan-1-il]-propano-1-ol**

La preparación se realiza de forma análoga a FS301 partiendo de 66 mg (0,18 mmol) de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-[1,4]diazepano y 18 µl de 3-cloro-1-propanol. El producto es el clorhidrato.

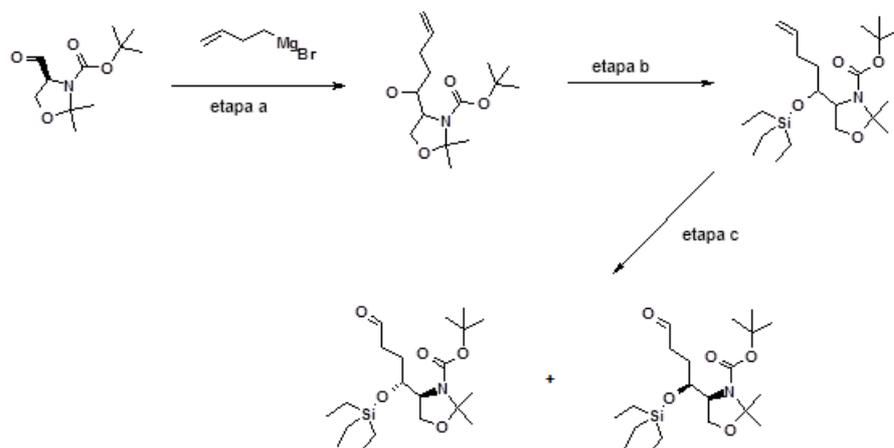
20 76 mg, sólido claro. TR = 2,75 min (Método B), LCMS: 422 (M+H).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 8,01 (dd, J=8,9, 7,5, 1H), 7,74 (d, J=1,7, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,95 – 3,85 (m, 1H), 3,84 – 3,62 (m, 3H), 3,59 – 3,54 (m, 2H), 3,47 – 3,26 (m, 4H), 2,43 – 2,18 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,39 – 1,29 (m, 12H).

25

## FS1034

**Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-2,2-dimetil-4-((R)-4-oxo-1-trietilsilaniloxi-butil)-oxazolidina-3-carboxílico y éster terc-butílico del ácido (S)-2,2-dimetil-4-((S)-4-oxo-1-trietilsilaniloxi-butil)-oxazolidina-3-carboxílico**



5

Etapa a:Éster terc-butílico del ácido 4-(1-hidroxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico

5 g (21,81 mmol) de éster terc-butílico del ácido (S)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico se disuelven en 33 ml de THF, se colocan bajo atmósfera de argón y se enfrían a -78 °C. Se añaden gota a gota 43,62 ml (21,81 mmol) de una disolución de bromuro de 3-butenilmagnesio 0,5 M en THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Tras control mediante capa fina se añade a la mezcla con refrigeración aprox. 90 ml de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, posteriormente se agita durante una noche y se diluye con aprox. 50 ml de agua. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae nuevamente 2 veces con AE. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo aceitoso se cromatografía mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice.

15

4,89 g, aceite incoloro.

Etapa b:Éster terc-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(1-trietilsilaniloxi-pent-4-enil)-oxazolidina-3-carboxílico

4,89 g (17,14 mmol) del producto de la Etapa a se disuelven en 200 ml de DCM, se disponen bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrían a 0 °C. Se añaden 2,58 g (17,14 mmol) de clortrietilsilano y 209 mg (1,71 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina. La disolución de reacción se agita a 0 °C durante 15 min. A continuación se añaden 4,75 ml (34,27 mmol) de trietilamina. Se deja alcanzar la temperatura ambiente a la mezcla y se continúa agitando durante la noche. Tras control mediante cromatografía de capa fina se añaden a la mezcla de reacción aprox. 200 ml de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae nuevamente 2 veces con AE. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice.

25

Aceite incoloro claro, 5,02 g.

Etapa c:

Éster terc-butílico del ácido (S)-2,2-dimetil-4-((R)-4-oxo-1-trietilsilaniloxi-butil)-oxazolidina-3-carboxílico y éster terc-butílico del ácido (S)-2,2-dimetil-4-((S)-4-oxo-1-trietilsilaniloxi-butil)-oxazolidina-3-carboxílico

30

5,02 g (12,56 mmol) del producto de la Etapa b se disuelven en 140 ml de DCM y se enfrían a -78°C. A esta temperatura se añaden 2,11 g (25,12 mmol) de bicarbonato sódico y se introduce ozono a la mezcla bajo agitación durante 2,5 h hasta que la solución alcanza un color azulado. Tras control mediante cromatografía de capa fina se introduce oxígeno a la mezcla durante 1,5 h hasta conseguir una completa decoloración. A continuación se añade

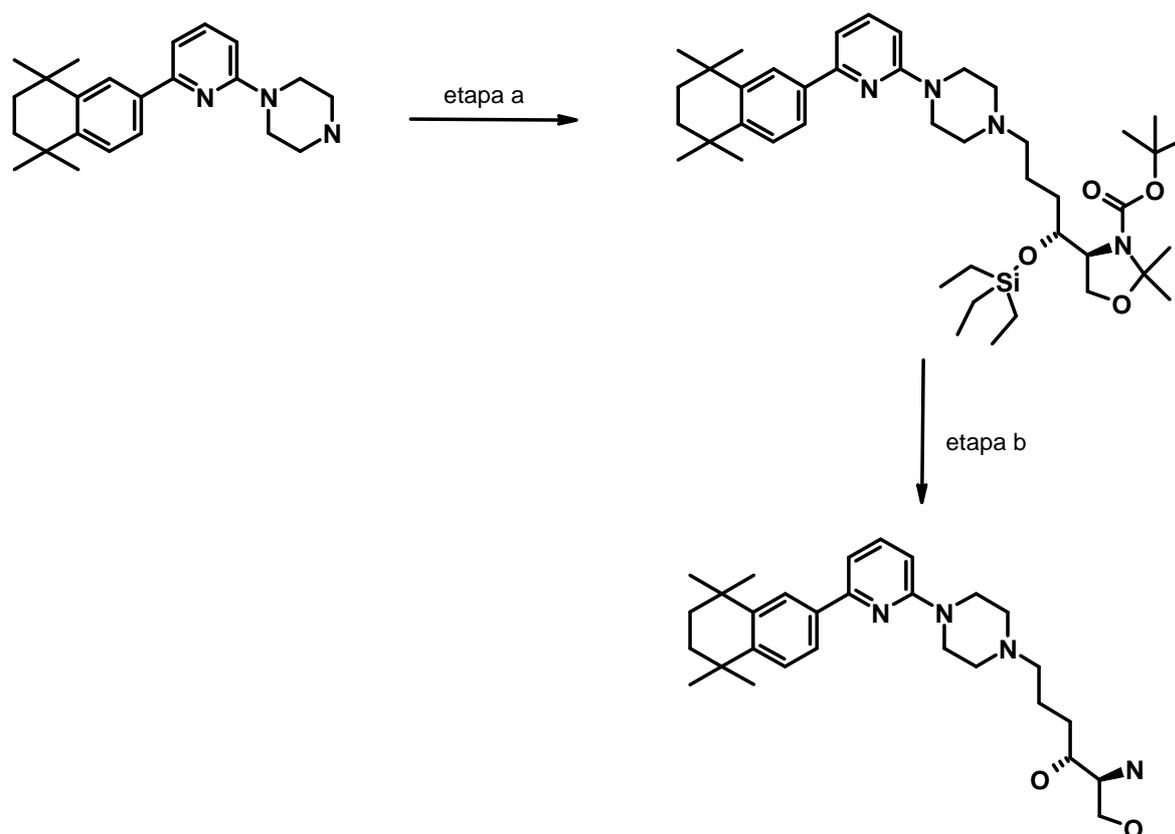
trifenilfosfina (3,30 g, 12,56 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y entonces se filtra. El filtrado se concentra en rotavapor hasta conseguir un residuo. Los dos isómeros se separan mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice.

Isómero c1: Aceite incoloro claro, 1,21 g.

5 Isómero c2: Aceite incoloro claro, 1,83 g.

### FS1035

**Preparación de (2S,3R)-2-amino-6-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-hexano-1,3-diol**



#### 10 Etapa a:

Éster terc-butílico del ácido (S)-2,2-dimetil-4-((R)-4-[4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-trietilsilanilo-butil)-oxazolidina-3-carboxílico

100 mg (0,29 mmol) de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina se disuelven en 4,3 ml de THF y 175  $\mu$ l de ácido acético glacial y se añaden 138 mg (0,34 mmol) de isómero c1. La mezcla de reacción se agita 30 h a 40°C. A continuación se añaden 121 mg (0,57 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 40 °C, se suspende con 15 ml de AE, y se lava con 5 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico y 5 ml de una solución saturada de sal de cocina. La fase orgánica se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra hasta obtener un residuo.

342 mg, aceite claro, TR = 4,00 min (Método B), LCMS: 736 (M+H).

#### 20 Etapa b:

(2S,3R)-2-Amino-6-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-hexano-1,3-diol

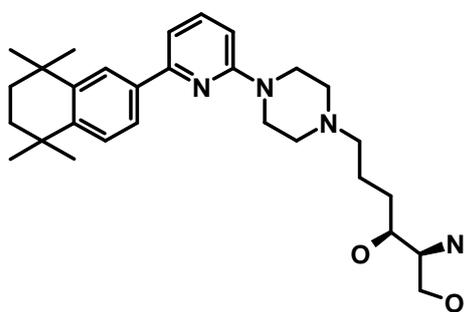
Se añade al intermedio de la Etapa a 3 ml de una disolución de HCl 1,25 M en metanol y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y se separa mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice C18. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

31 mg, sólido blanco, TR = 2,32 min (Método B), LCMS: 481 (M+H).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 7,96 (dd, J=8,7, 7,6, 1H), 7,82 (d, J=1,9, 1H), 7,65 (dd, J=8,2, 1,9, 1H), 7,51 (d, J=8,3, 1H), 7,29 (d, J=7,4, 1H), 7,22 (d, J=8,8, 1H), 4,63 – 4,43 (m, 2H), 3,79 – 3,66 (m, 4H), 3,66 – 3,49 (m, 4H), 3,29 – 3,18 (m, 3H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,03 – 1,81 (m, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,69 – 1,46 (m, 2H), 1,33 (d, J=12,1, 12H).

#### FS1036

- 10 **Preparación de (2S,3S)-2-amino-6-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-hexano-1,3-diol**



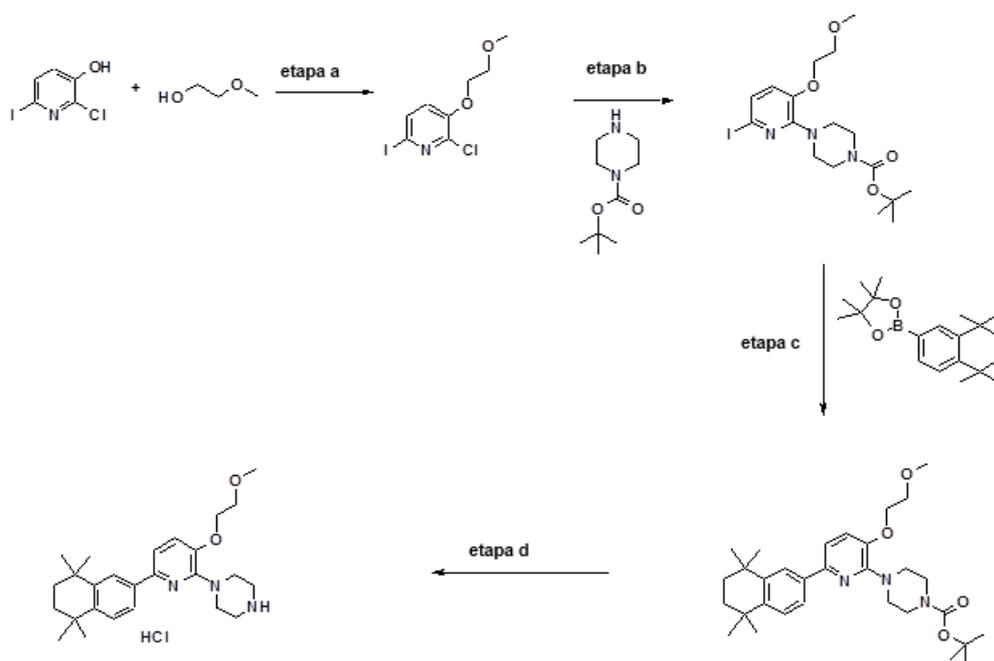
- 15 La preparación se realiza de forma análoga partiendo de 100 mg (0,29 mmol) de 1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina y 138 mg (0,34 mmol) del isómero c2. El producto se encuentra en forma de clorhidrato.

44 mg sólido blanco, TR = 2,32 min (Método B), LCMS: 481 (M+H).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO/ ATF deuterado) δ = 7,93 (dd, J=8,7, 7,5, 1H), 7,84 (d, J=1,9, 1H), 7,67 (dd, J=8,2, 1,9, 1H), 7,50 (d, J=8,3, 1H), 7,29 (d, J=7,4, 1H), 7,19 (d, J=8,8, 1H), 4,66 – 4,41 (m, 2H), 3,84 – 3,64 (m, 5H), 3,60 – 3,46 (m, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 3H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,05 – 1,77 (m, 3H), 1,74 (s, 4H), 1,64 – 1,45 (m, 2H), 1,33 (d, J=12,8, 12H).

#### FS1101:

**1-[3-(2-Metoxi-etoxi)-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina:**

**Etapa a:**

500 mg (1,96 mmol) de 2-cloro-6-yodopiridin-3-ol se disuelven en 10 ml de DMF, se añaden 171  $\mu$ l (2,15 mmol) de éter etilenglicolmonometílico, 980 mg (2,94 mmol) de trifetilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) y 689 mg (2,94 mmol) de di-terc-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtra, se concentra hasta obtener un residuo y se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice.

1,6 g de aceite, TR = 2,86 min (Método A), LCMS: 314 (M+H).

**Etapa b:**

El producto de la Etapa a y 420 mg (2,23 mmol) de Boc-piperazina se disuelven en 10 ml de DMSO y se añaden 771 mg (5,58 mmol) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se agita 15 h a 120°C, a continuación se añade agua y se extrae tres veces con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico y se evapora. El producto se hace reaccionar posteriormente sin más purificación.

1,3 g de aceite, TR = 3,59 min (Método A), LCMS: 464 (M+H).

**Etapa c:**

La preparación se realiza de forma análoga a FS102.

448 mg, TR = 4,07 min (Método A), LCMS: 524 (M+H).

**Etapa d:**

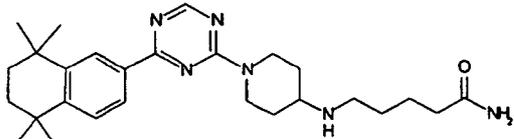
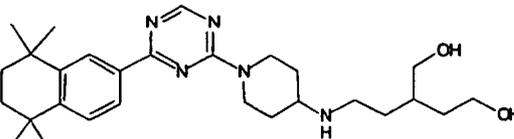
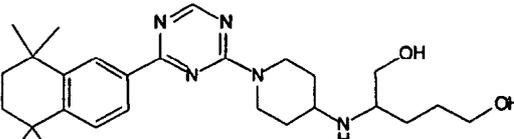
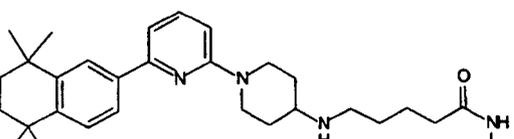
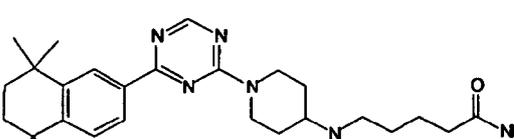
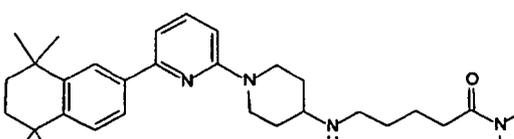
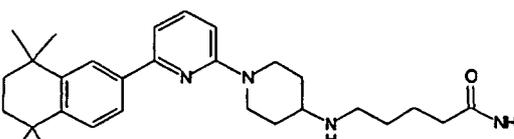
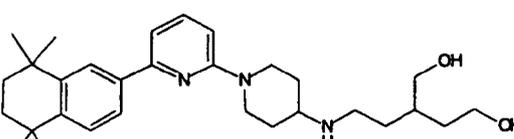
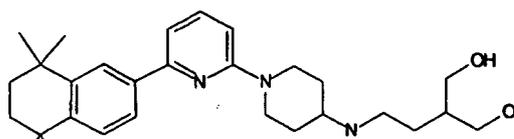
La reacción se realiza de forma análoga a FS201.

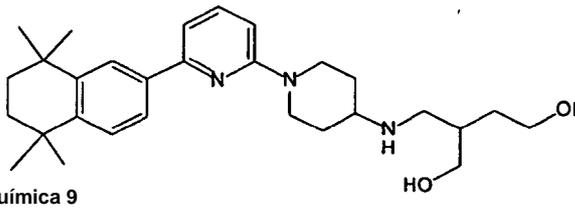
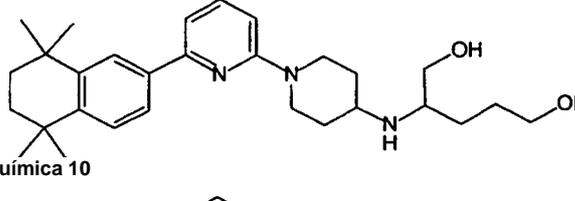
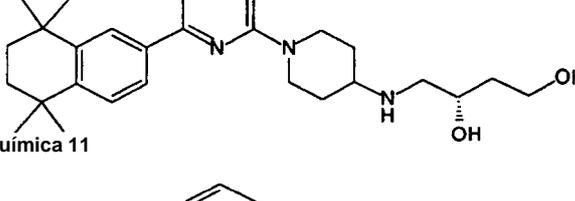
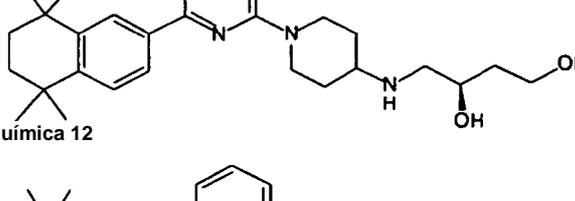
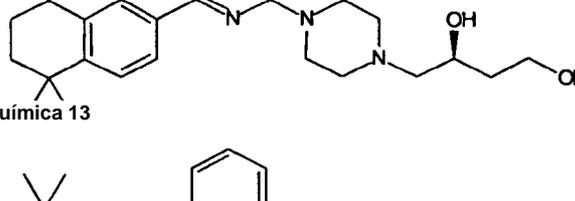
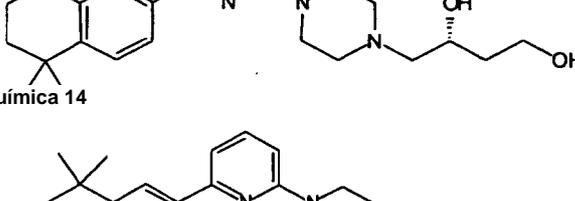
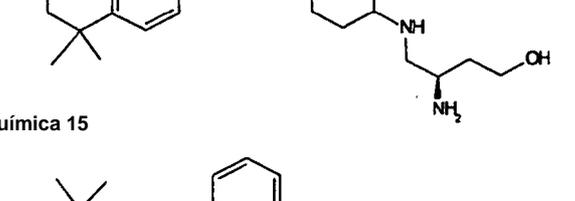
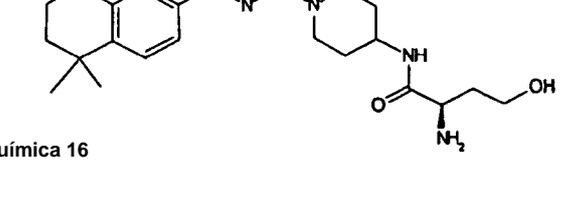
310 mg, TR = 3,11 min (Método A), LCMS: 424 (M+H).

20 RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO/ATF deuterado)  $\delta$  7,90 (d, J = 1,9, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 1,9, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 3H), 4,24 – 4,19 (m, 2H), 3,77 – 3,70 (m, 6H), 3,58 – 3,53 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,12 – 3,07 (m, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,30 (d, J = 19,9, 12H).

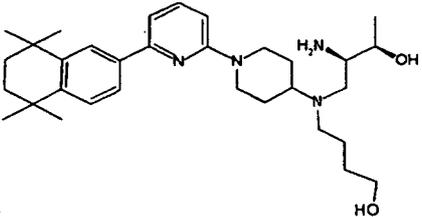
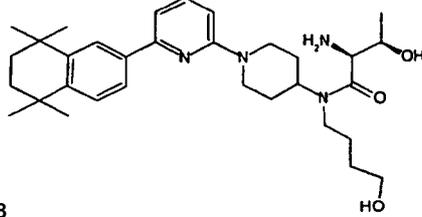
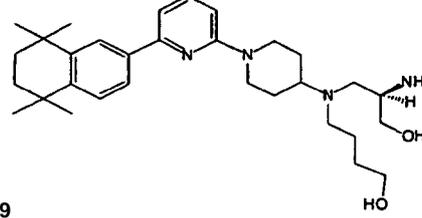
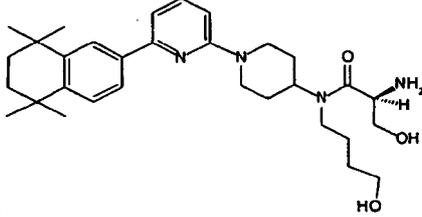
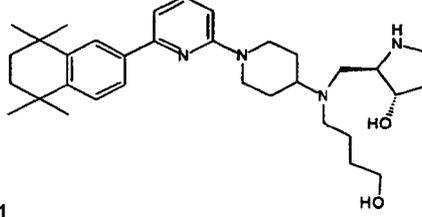
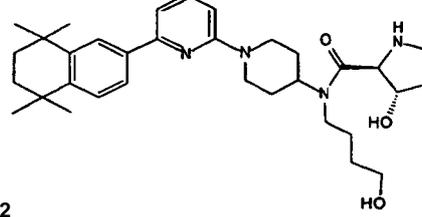
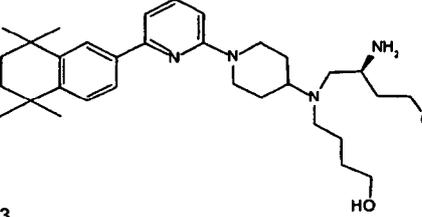
Análogamente a los compuestos descritos anteriormente se podrían utilizar productos de partida conocidos en la bibliografía para preparar los siguientes compuestos:

25

Química	Nombre	Masa
 <p>Química 0</p>	Amida del ácido 5-{1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-ilamino}-pentanoico	464,66
 <p>Química 1</p>	2-(2-{1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-ilamino}-etil)-butano-1,4-diol	481,68
 <p>Química 2</p>	2-{1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-ilamino}-pentano-1,5-diol	467,66
 <p>Química 3</p>	Isopropilamida del ácido 5-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-pentanoico	504,76
 <p>Química 4</p>	Metilamida del ácido 5-{1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-ilamino}-pentanoico	478,68
 <p>Química 5</p>	Dimetilamida del ácido 5-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-pentanoico	490,74
 <p>Química 6</p>	Amida del ácido 5-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-pentanoico	462,68
 <p>Química 7</p>	2-(2-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-etil)-butano-1,4-diol	479,71
 <p>Química 8</p>	2-(2-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-etil)-propano-1,3-diol	465,68

 <p>Química 9</p>	<p>2-([6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-metil)-butano-1,4-diol</p> <p>465,68</p>
 <p>Química 10</p>	<p>2-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-pentano-1,5-diol</p> <p>465,68</p>
 <p>Química 11</p>	<p>(S)-4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butano-1,3-diol</p> <p>451,65</p>
 <p>Química 12</p>	<p>(R)-4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butano-1,3-diol</p> <p>451,65</p>
 <p>Química 13</p>	<p>(S)-4-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butano-1,3-diol</p> <p>437,63</p>
 <p>Química 14</p>	<p>(R)-4-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butano-1,3-diol</p> <p>437,63</p>
 <p>Química 15</p>	<p>(R)-3-amino-4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-butan-1-ol</p> <p>450,67</p>
 <p>Química 16</p>	<p>(R)-2-amino-4-hidroxi-N-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-butiramida</p> <p>464,65</p>

<p>Química 19</p>		<p>(1S, 2R, 3S)-3-([6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil]-amino)-ciclohexano-1,2-diol</p>	<p>491,72</p>
<p>Química 20</p>		<p>6-[4-(5-hidroxi-pentil)-piperazin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-3-ol</p>	<p>451,65</p>
<p>Química 21</p>		<p>6-[4-(4-hidroxi-butil)-piperazin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-3-ol</p>	<p>437,63</p>
<p>Química 22</p>		<p>2-((2-hidroxi-etil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil]-amino)-etanol</p>	<p>465,68</p>
<p>Química 23</p>		<p>2-(2-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilamino]-etil)-butano-1,4-diol</p>	<p>479,71</p>
<p>Química 24</p>		<p>N-(4-hidroxi-butil)-4-metoxi-N-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-butiramida</p>	<p>535,77</p>
<p>Química 25</p>		<p>(S)-3-amino-4-((4-hidroxi-butil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butan-1-ol</p>	<p>522,78</p>

Química 27		4-(((2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-butil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butan-1-ol	522,78
Química 28		(2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-(4-hidroxi-butil)-N-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-butiramida	536,76
Química 29		4-(((R)-2-amino-3-hidroxi-propil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butan-1-ol	508,75
Química 30		(S)-2-amino-3-hidroxi-N-(4-hidroxi-butil)-N-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-propionamida	522,73
Química 31		(2R,3S)-2-(((4-hidroxi-butil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-metil)-pirrolidin-3-ol	534,79
Química 32		(2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-carboxilato de (4-hidroxi-butil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amida	548,77
Química 33		(S)-3-amino-4-((4-hidroxi-butil)-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-amino)-butan-1-ol	522,78

## II. Ensayos biológicos

Los compuestos descritos en los ejemplos de fórmula (I) pueden ser probados para estudiar la actividad como inhibidores de quinasa en los ensayos descritos a continuación. Se conocen otros ensayos en la bibliografía y podrían ser fácilmente realizados por el técnico en la materia (véanse, por ejemplo, las publicaciones Dhanabal y col., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin y col., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu y col., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk y col., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone y col., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia y col., *In Vitro* 18:538- 549).

### Ensayos para la inhibición de la actividad de SphK1

#### Descripción del ensayo

#### 10 Ensayo bioquímico

El ensayo de quinasa se lleva a cabo en forma de ensayo con placa rápida de 384 pocillos.

Se incuban en un volumen total de 50  $\mu$ l (HEPES 25 mM,  $MgCl_2$  5 mM, ditiotreitól 1mM, Brij35 0,01 %, BSA 0,1 % (libre de ácido graso), pH 7,4) con o sin tampón (concentraciones de 5 – 10), SphK1 modificada 5 nM, omega-biotinil-D-eritro-esfingosina 800 nM y ATP 1  $\mu$ M (con 0,3 $\mu$ Ci  $^{33}P$ -ATP/pocillo) durante 120 min a 30 °C. La reacción se detiene con 25  $\mu$ l de una solución de EDTA 200 mM, tras 30 min se separa por aspiración a temperatura ambiente y se lavan las cavidades 3 veces con 100  $\mu$ l de una disolución 0,9% de NaCl. La proporción inespecífica de la reacción de la quinasa (blanco) se determina con NaCl 0,5 mM. La radioactividad se mide en un Topcount. Los valores de  $IC_{50}$  se calculan con RS1.

20 Aparte de comprobar la actividad de la sustancia con la enzima purificada SphK1, es necesario investigar en el siguiente paso si las sustancias inhiben SphK1 en su entorno fisiológico, es decir, en el citoplasma de la célula.

Para éste propósito se mide con dos métodos distintos la formación de S1P en células de osteosarcoma U2OS, las cuales producen un exceso de la enzima mediante la introducción de ADNc de SphK1 modificado:

1. Las células se incuban durante 1 hora con las sustancias y a continuación 15 min con esfingosina marcada con tritio. Durante este tiempo la esfingosina marcada radioactivamente es absorbida por las células y transformada por SphK1 a S1P. Entonces las células se lavan y se lisan con una solución de amoníaco. La separación de S1P de la esfingosina no convertida se consigue por extracción con la adición de una mezcla de cloroformo y metanol. Mientras que la esfingosina pasa mayoritariamente a la fase orgánica, la fase acuosa se enriquece en S1P y se cuantifica con la ayuda de un contador de escintilación.

2. Las células se incuban durante 1 hora con las sustancias y a continuación 15 min con esfingosina. Durante este tiempo la esfingosina es absorbida por las células y transformada por SphK1 a S1P. Entonces las células se lavan y se lisan con metanol. Se evapora la disolución de metanol y se absorbe S1P en suero libre de lípidos. La cuantificación de S1P se lleva a cabo utilizando un anticuerpo específico de S1P con la ayuda de un ensayo ELISA competitivo. El anticuerpo-S1P ligado con biotina se incuba con la disolución de la muestra y esta mezcla se traspara a un pocillo, cuyo fondo está recubierto con S1P. Únicamente los anticuerpos que todavía no se han ligado a S1P de la disolución de muestra, se unen a S1P inmovilizada en la placa y pueden cuantificarse, tras un paso de lavado, mediante la adición de peroxidasa de rábano acoplada a estreptavidina. Para ello se añade al sustrato TMB, el cual, tras la conversión mediante la peroxidasa, absorbe a una longitud de onda de 450 nm y puede ser medido. Por lo tanto, una señal alta significa una baja concentración de S1P en la disolución de muestra y una señal baja significa una concentración alta de S1P.

#### 40 Datos farmacológicos

##### Inhibición de SphK1

(Intervalos  $IC_{50}$ : A: < 100 nM, B: 100 nM – 1000 nM, C: > 1000 nM)

Tabla 2

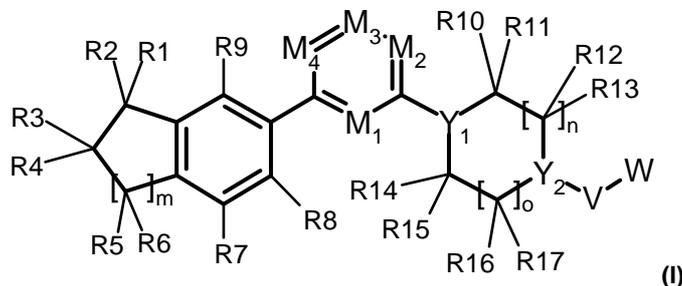
Compuesto según la invención	IC <sub>50</sub>
Aminoacetato de 5-{4-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-pentilo	B
(S)-3-metil-1-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]piperazina	B
1-[2-metil-5-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]piperazina	C
4-{1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-ilamino}-butan-1-ol	A
1-{1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-il}-pirrolidin-3-ilamina	B
5-{4-[3-(2-metoxi-etoxi)-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol	C
1-[3-(2-metoxi-etoxi)-6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina	C
1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-ilamina	A
2-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina	C
1'-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,4']-bipiperidinil-3-ol	B
2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina	C
5-{4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol	A
5-{4-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol	A
4-{4-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-butan-1-ol	B
1-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-fenil]-piperazina	B
(R)-2-amino-3-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol	C
5-{4-[6-(1,1-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol	C
4-{4-[6-(1,1-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol	C
1-[6-(1,1-dimetil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazina	C
4-{4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol	B
1-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina	B
4-{4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-4-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol	B
1-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-4-il]-piperazina	B
4-{4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol	A
5-{4-[6-(1,1,3,3-tetrametil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol	B
5-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ilamino]-pentan-1-ol	B
6''-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6,3',4',5',6'-octahidro-2H,2'H-[1,4';1',2'']terpiridin-3-ol	B
1-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il]-pirrolidin-3-ilamina	A
5-{4-[6-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol	C
4-[6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ilamino]-butan-1-ol	A

(continuación)

Compuesto según la invención	IC <sub>50</sub>
4-{4-[6-(1,1,3,3-tetrametil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol	B
1-[6-(1,1,3,3-tetrametil-indan-5-il)-piridin-2-il]-piperazina	B
4-{4-[6-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol	C
1-[6-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina	C
6'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ilamina	B
6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']-bipiridinilo	B
2-piperazin-1-il-4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,3,5]triazina	A
6'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinilo	C
3-{4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol	B
2-piperazin-1-il-4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidina	B
4-{4-[6-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol	C
4-piperazin-1-il-4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-pirimidina	B
5-{4-[6-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol	B
3-{4-[6-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol	C
1-[6-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina	C
4-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-butan-1-ol	A
5-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-pentan-1-ol	A
3-{4-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol	B
1-[6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-piridin-2-il]-piperazina	B

REIVINDICACIONES

1. Compuestos según la fórmula (I)



5 en la que representan, independiente entre sí:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$  H, D (Deuterio), A,  $OR^{18}$ , CN, F, Cl y  $NR^{18}R^{18}$ ;

donde  $R^1$  y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  pueden formar en cada caso también =O (oxígeno carbonílico);

10 donde  $R^9$  y  $R^1$ ,  $R^1$  y  $R^2$ ,  $R^2$  y  $R^3$ ,  $R^3$  y  $R^4$ ,  $R^4$  y  $R^5$ ,  $R^5$  y  $R^6$ ,  $R^6$  y  $R^7$ ,  $R^7$  y  $R^8$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  pueden formar en cada caso también alquilos cíclicos con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C o Het con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo;

15 donde  $R^{10}$  y  $R^{19}$ , si  $Y_1 = CR^{19}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{19}$ , si  $Y_2 = CR^{19}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{19}$ , si  $Y_1 = CR^{19}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{19}$ , si  $Y_2 = CR^{19}$  pueden formar en cada caso también con el enlace sencillo y los átomos de C a los que se unen, un doble enlace C=C;

$R^{18}, R^{18}$  H, D o A;

$R^{19}, R^{19}$  H, D, A,  $OR^{18}$ ,  $NR^{18}R^{18}$ , F, Cl, Br, CN o Het;

$M_1, M_2, M_3, M_4$   $CR^{19}$  o N;

$Y_1, Y_2$   $CR^{19}$  o N;

20 V  $C(R^{19})(R^{19})$ ,  $NR^{19}$  o está ausente;

W  $[C(R^{19})(R^{19})]_pZ$ ,  $CO-[C(R^{19})(R^{19})]_pZ$ ,  $[C(R^{19})(R^{19})]_pN(R^{19})-Z$ ,  $CO-N(R^{19})-[C(R^{19})(R^{19})]_pZ$ ,  $N(R^{19})-CO-[C(R^{19})(R^{19})]_pZ$ ,  $CO-O-[C(R^{19})(R^{19})]_pZ$ ,  $C(O)OR^{18}$ ,  $OR^{18}$ , H o D;

25 donde V, W y  $Y_2$  pueden estar formados en cada caso también por alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, pudiéndose sustituir preferentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H por F, Cl, Br, CN y/o OH,  $OR^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OZ$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})(R^{19})$  o  $N(R^{19})(R^{19})$ ; o Het con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, en el que Het representa preferentemente un heterociclo saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estarlo una, dos o tres veces por Hal, F, Cl, Br, CN, A,  $OR^{18}$ , W,  $SR^{18}$ ,  $NO_2$ ,  $N(R^{19})(R^{19})$ ,  $NR^{18}COOZ$ ,  $OCONHZ$ ,  $NR^{18}SO_2Z$ ,  $SO_2N(R^{18})Z$ ,  $S(O)_mZ$ ,  $COZ$ ,  $CHO$ ,  $COZ$ , =S, =NH, =NA, Oxi (-O) y/o =O (oxígeno carbonílico);

30 Z Het, Ar o A;

A alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, donde 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, Br, CN y/o OH,  $OR^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OZ$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})(R^{19})$  o  $N(R^{19})(R^{19})$ ;

35 y/o en el que uno o dos grupos  $CH_2$  pueden estar sustituidos por O, S, SO,  $SO_2$ , CO, COO,  $NR^{18}$ ,  $NR^{18}CO$ ,  $CONR^{18}$ , alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,  $CH=CH$  y/o grupos  $CH\equiv CH$ ;

o alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, donde preferentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, Br, CN y/o OH, OR<sup>19</sup>, OC(O)R<sup>19</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)OZ, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19</sup>) o N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19</sup>);

5 Ar fenilo, naftilo o bifenilo sustituido una, dos o tres veces por Hal, F, Cl, Br, CN, A, OR<sup>18</sup>, W, SR<sup>18</sup>, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19</sup>), NR<sup>18</sup>COOZ, OCONHZ, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>Z, SO<sub>2</sub>N(R<sup>18</sup>)Z, S(O)<sub>m</sub>Z, COZ, CHO, COZ,

Het cada uno independientemente entre sí un heterociclo mono, di o tricíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, no sustituido o que puede estar sustituido por Hal, F, Cl, Br, CN, A, OR<sup>18</sup>, W, SR<sup>18</sup>, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>19</sup>)(R<sup>19</sup>), NR<sup>18</sup>COOZ, OCONHZ, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>Z, SO<sub>2</sub>N(R<sup>18</sup>)Z, S(O)<sub>m</sub>Z, COZ, CHO, COZ, =S, =NH, =NA, Oxi (-O<sup>-</sup>) y/o =O (oxígeno carbonílico),

10 m 1, 2 o 3,

n, o 0, 1 o 2,

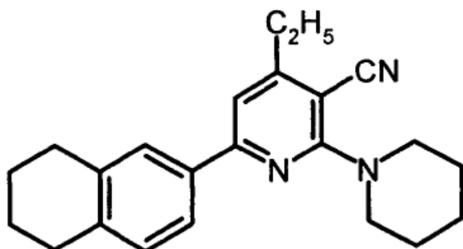
p 0, 1, 2, 3 o 4

con la condición de que se excluyan los compuestos de fórmula (I) en los que

(a) V está ausente, y

15 (b) W es = C(O)-CH<sub>2</sub>-Het;

con la condición adicional de que también se excluye el siguiente compuesto:



así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

20 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que representan, independientemente entre sí:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> H, D, A, OR<sup>18</sup> o NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>;

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> pueden formar en cada caso también =O (oxígeno carbonílico);

25 donde R<sup>9</sup> y R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> pueden formar en cada caso también alquilos cíclicos con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C o Het con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo;

R<sup>19</sup>, R<sup>19</sup> H, A, OR<sup>18</sup>, F;

M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>, o

M<sub>1</sub> N, y M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>, o

30 M<sub>2</sub> N, y M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>, o

M<sub>4</sub> N, y M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> CR<sup>19</sup>, o

M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> N, y M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>, o

M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> N, y M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub> CR<sup>19</sup>, o

M<sub>1</sub>, M<sub>4</sub> N, y M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> CR<sup>19</sup>, o

M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub> N, y M<sub>3</sub> CR<sup>19</sup>;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> N, o

5 Y<sub>1</sub> N, y Y<sub>2</sub> CR<sup>19</sup>, o

Y<sub>1</sub> CR<sup>19</sup> y Y<sub>2</sub> N;

W [C(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>)<sub>p</sub>Z, CO-[C(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>)<sub>p</sub>Z, CO-O-[C(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>)<sub>p</sub>Z, [C(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>)<sub>p</sub>N(R<sup>19</sup>)-Z, N(R<sup>19</sup>)-CO-  
[C(R<sup>19</sup>)(R<sup>19'</sup>)<sub>p</sub>Z, C(O)OR<sup>18</sup>, OR<sup>18</sup> o H;

Z Het o A;

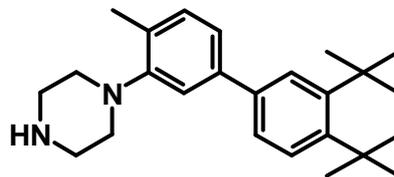
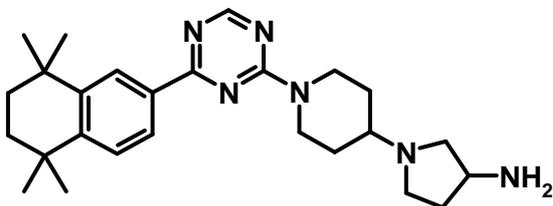
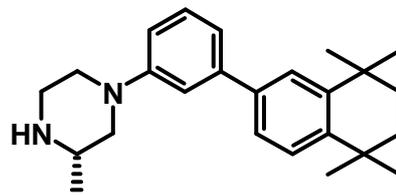
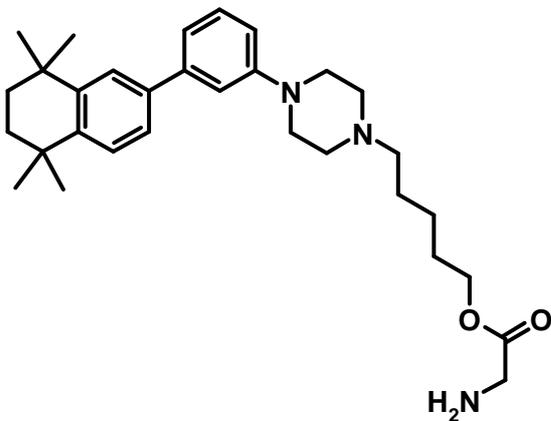
10 m 1 o 2;

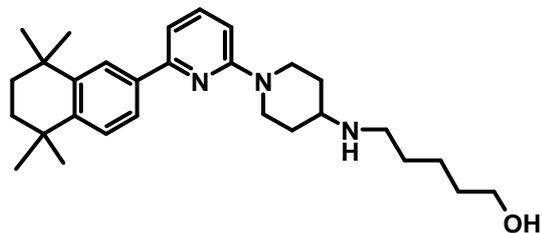
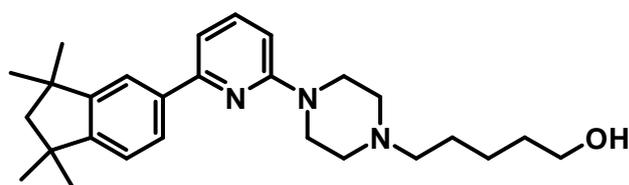
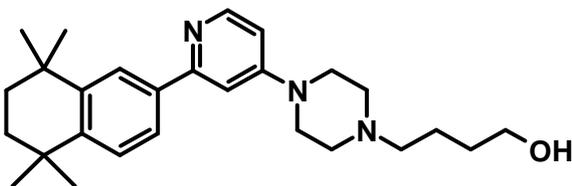
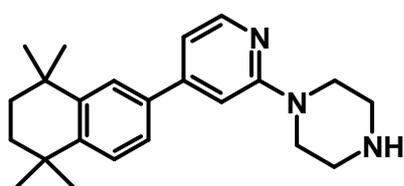
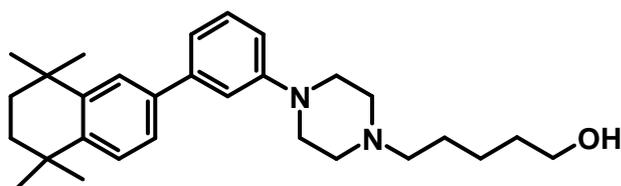
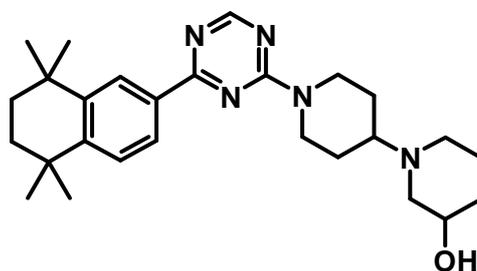
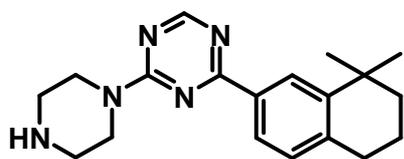
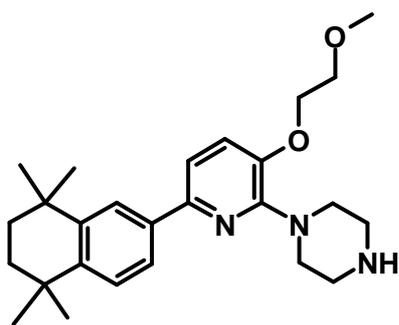
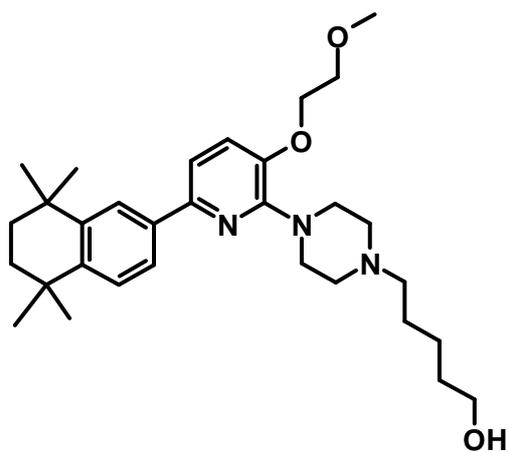
n, o 0, 1 o 2;

p 0, 1 o 2;

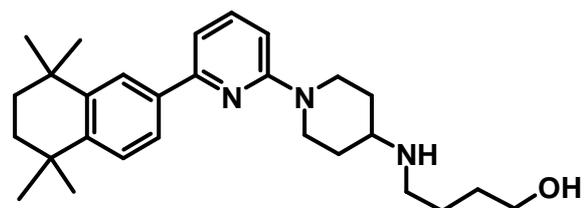
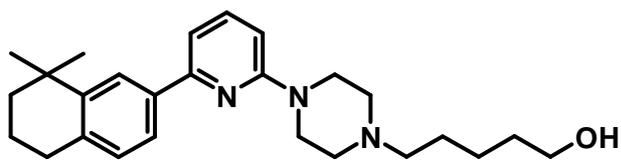
así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

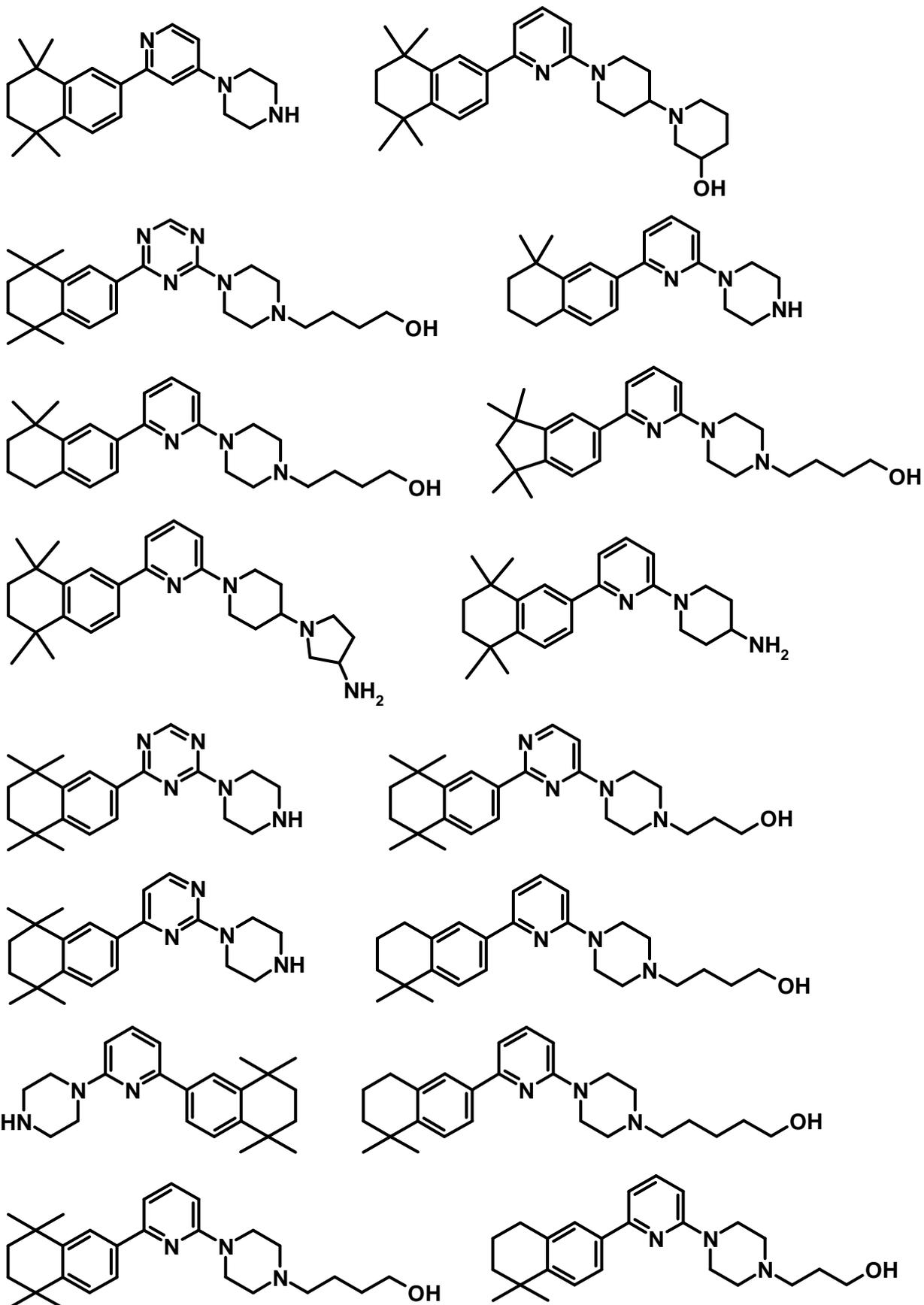
15 3. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo compuesto por:

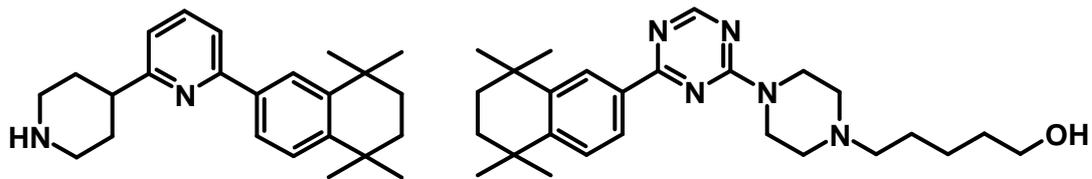
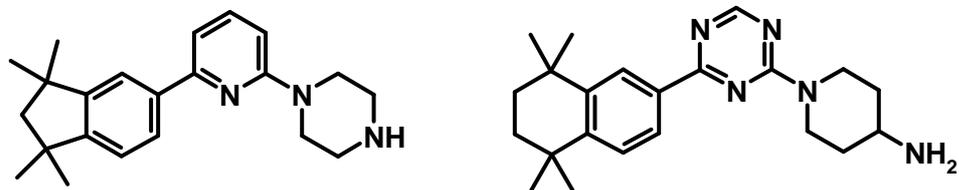
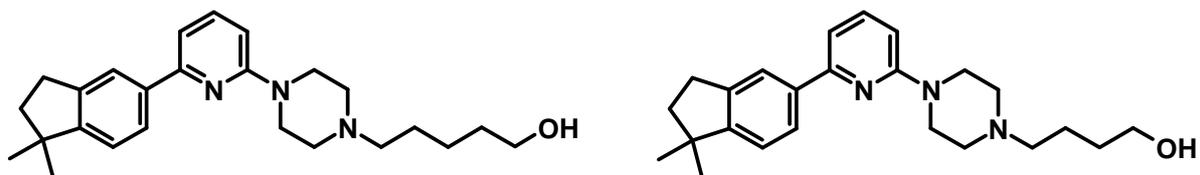
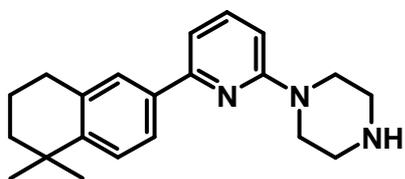
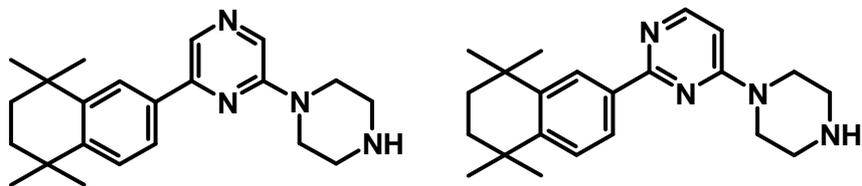
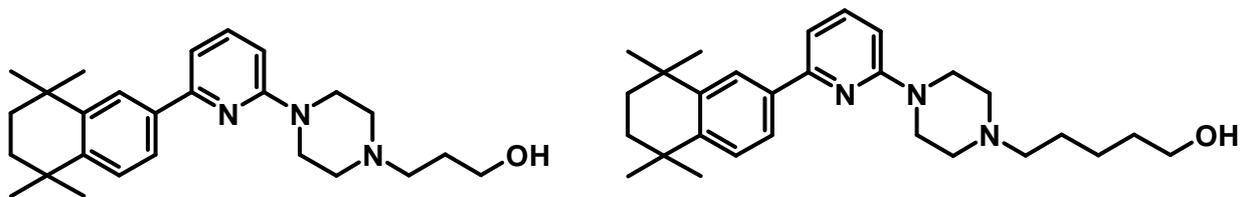




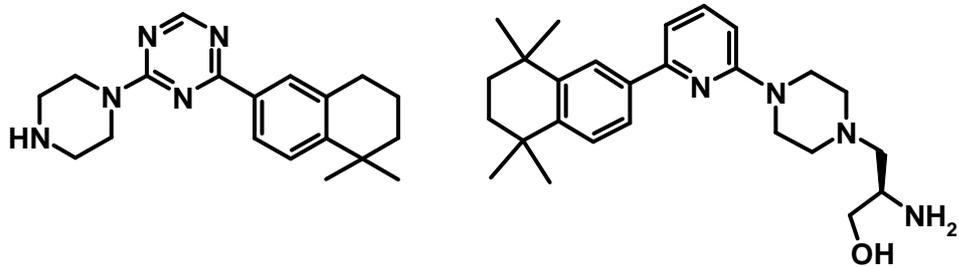
5

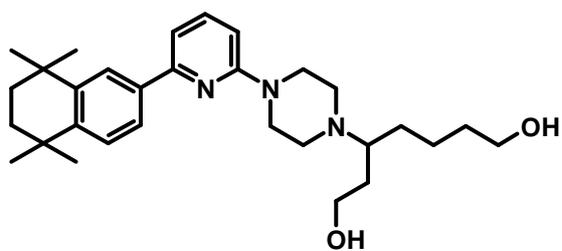
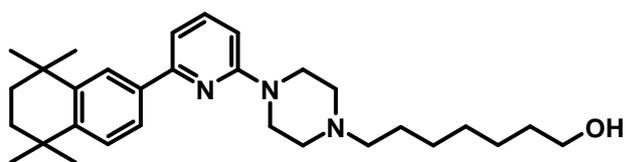
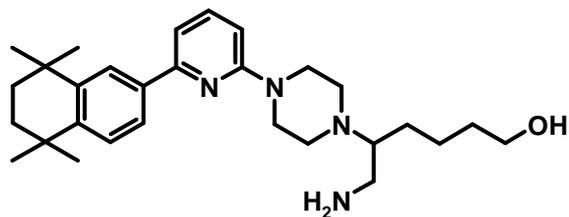
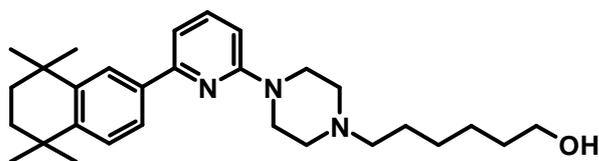
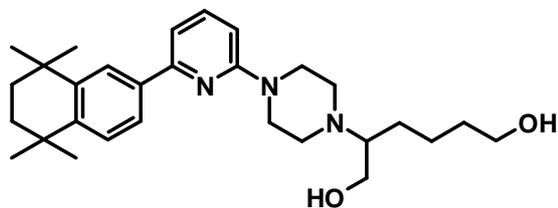
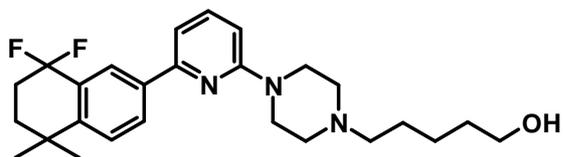
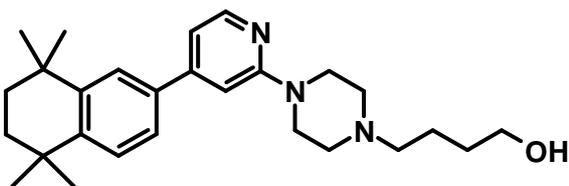
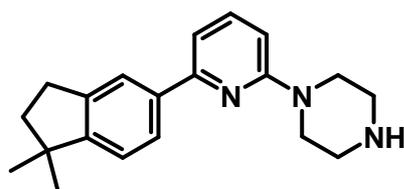
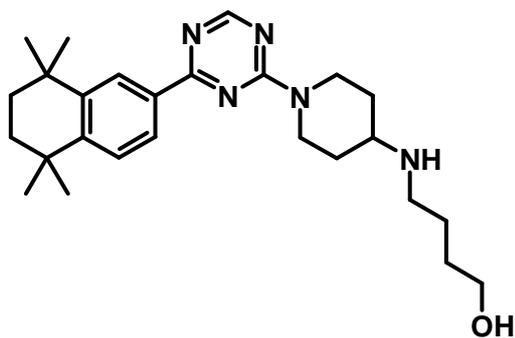
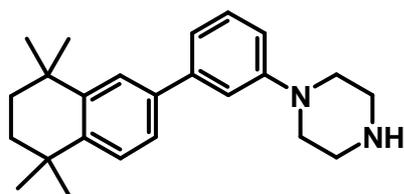




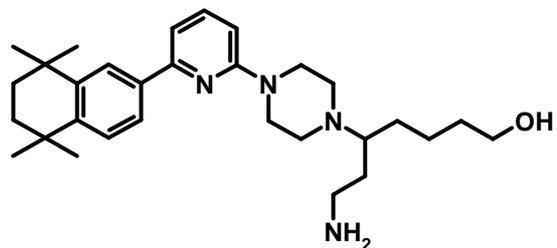
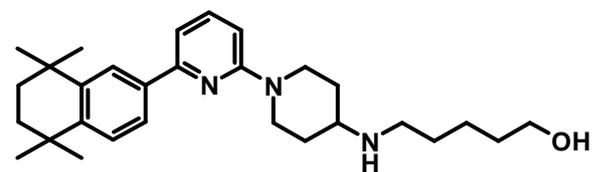


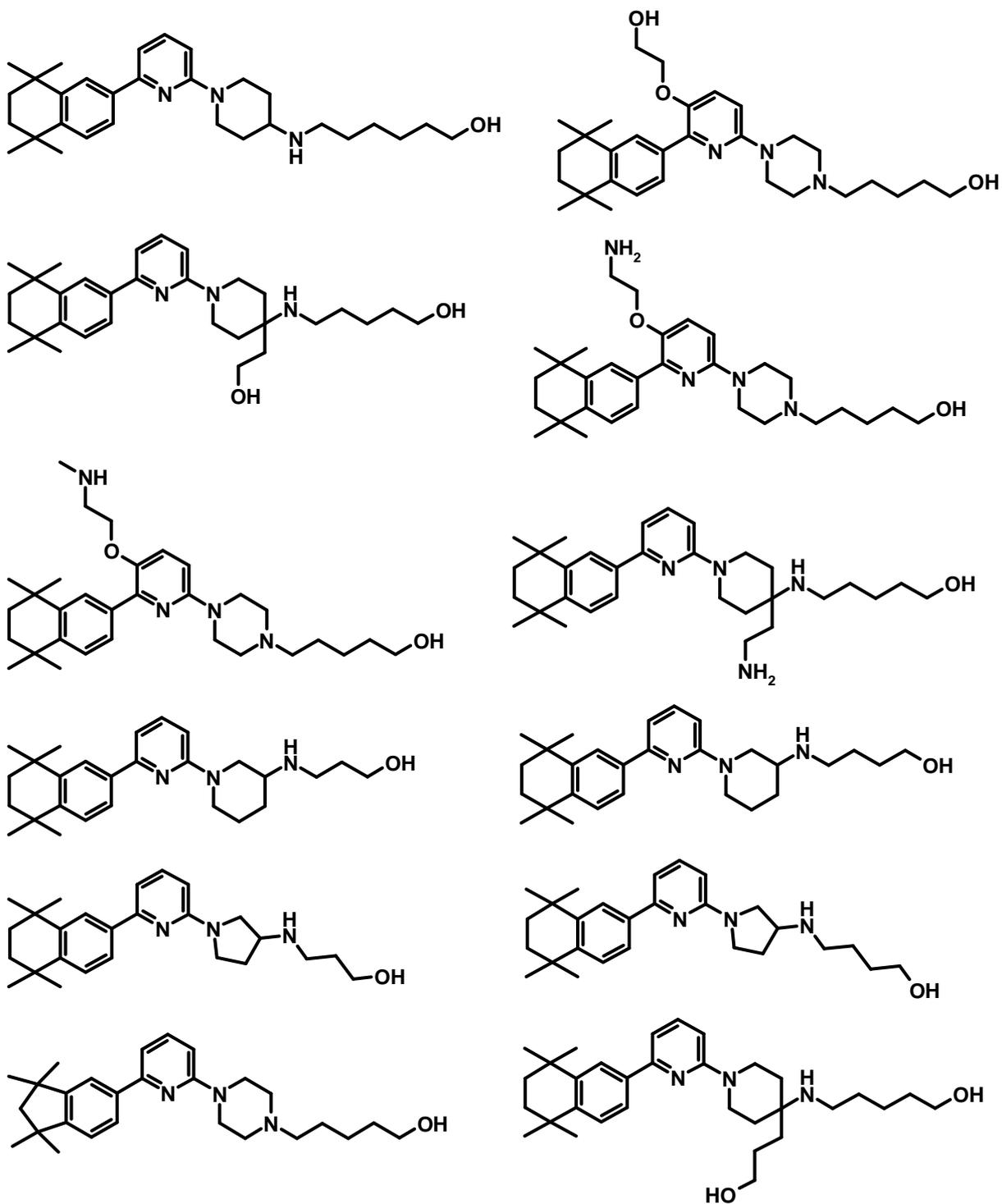
5



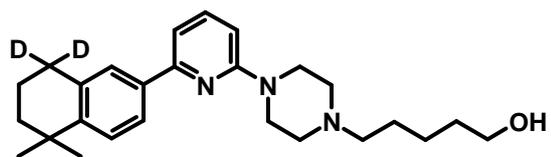
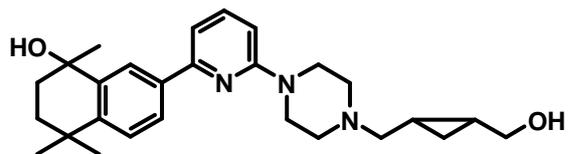
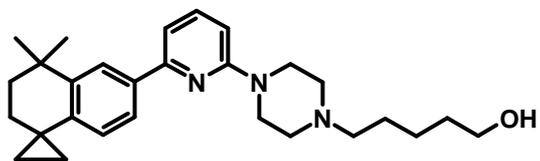
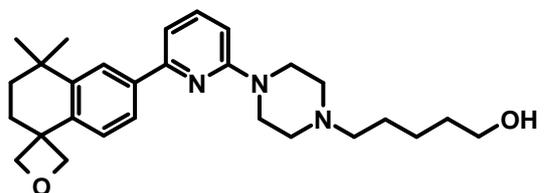
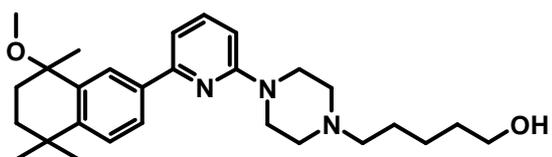
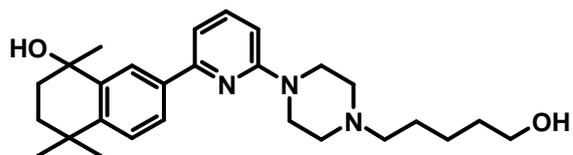
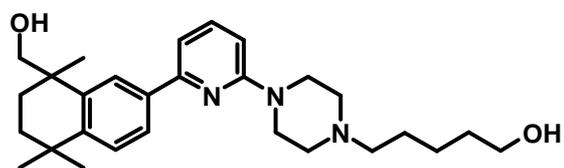
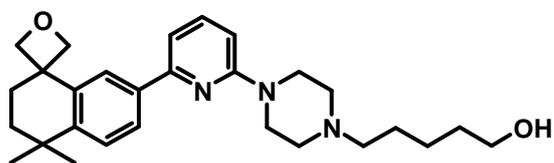
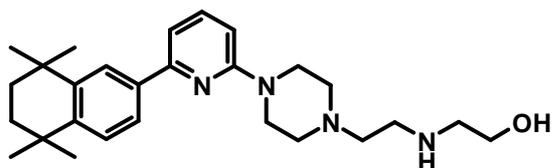
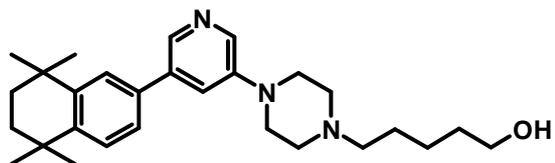
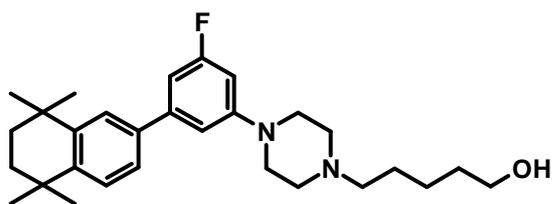


5

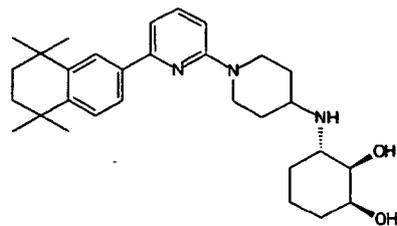
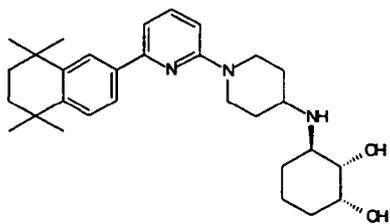
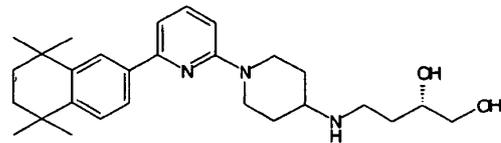
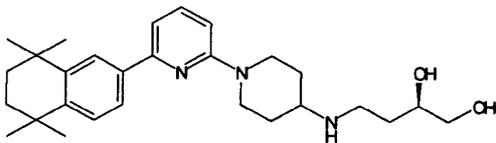
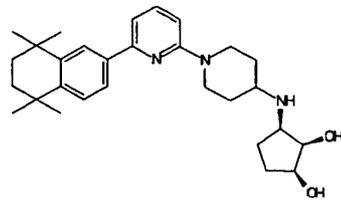
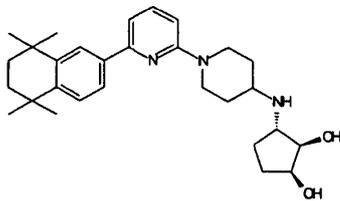
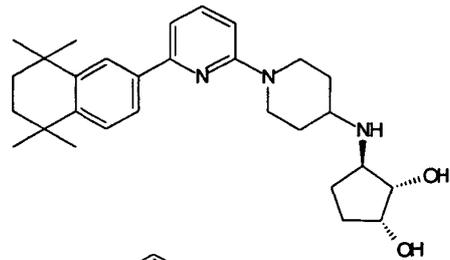
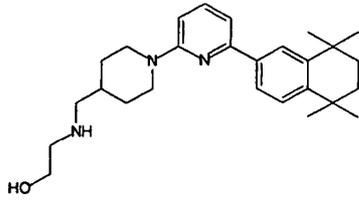
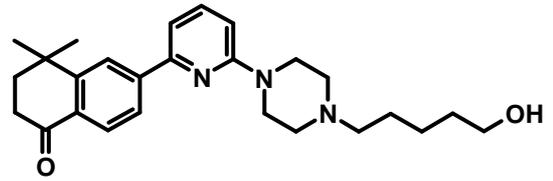
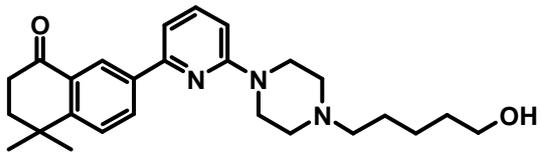


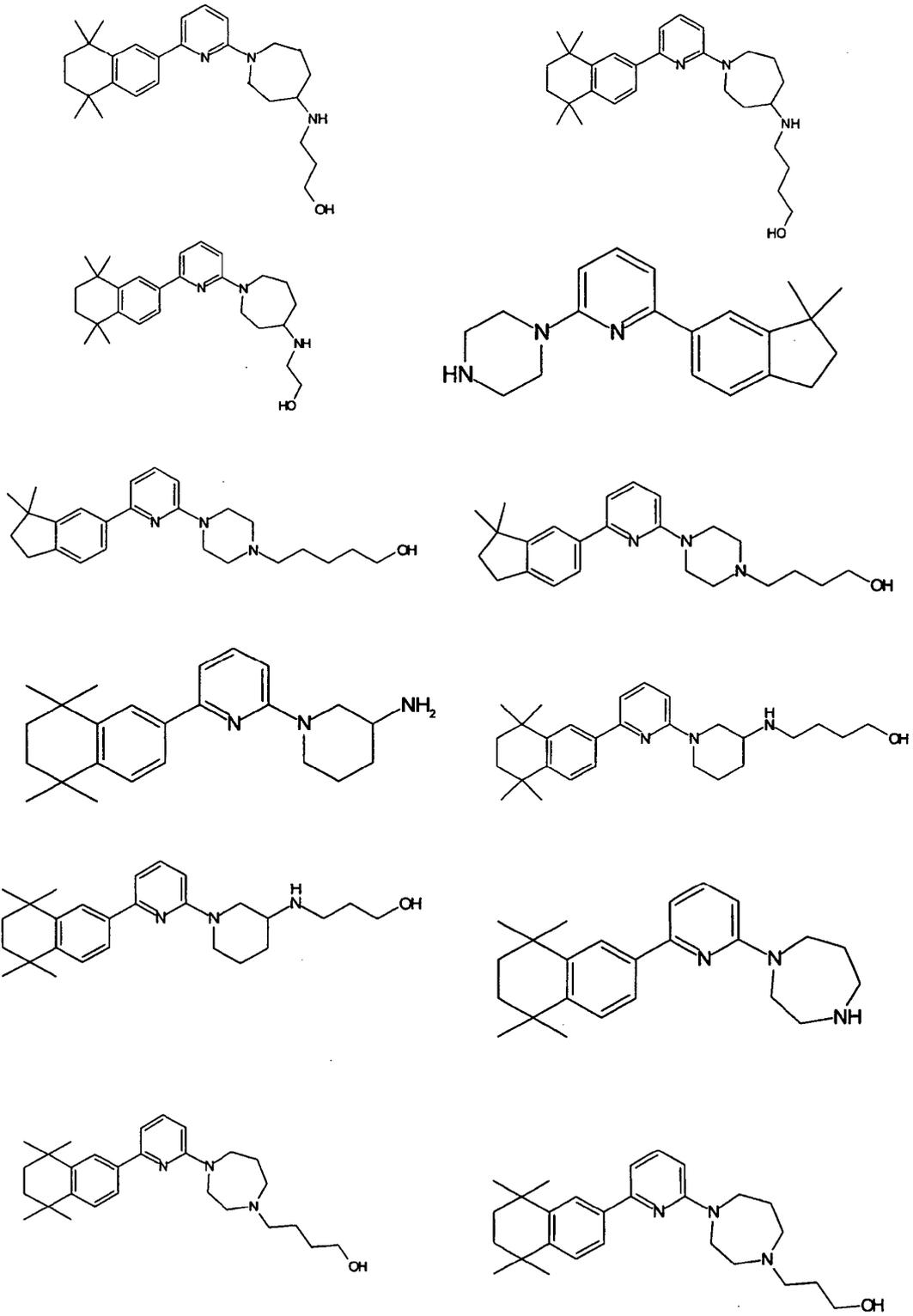


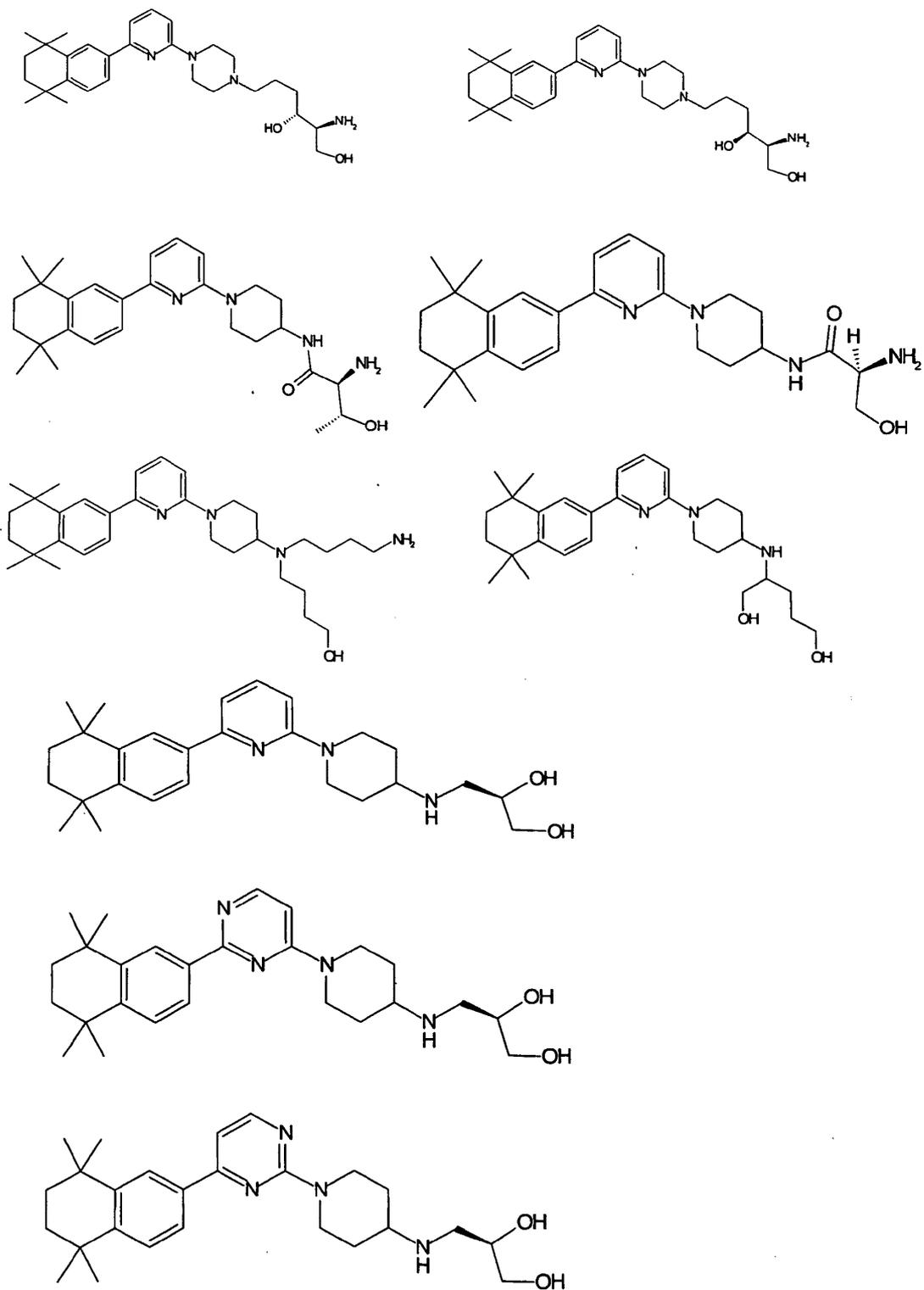
5

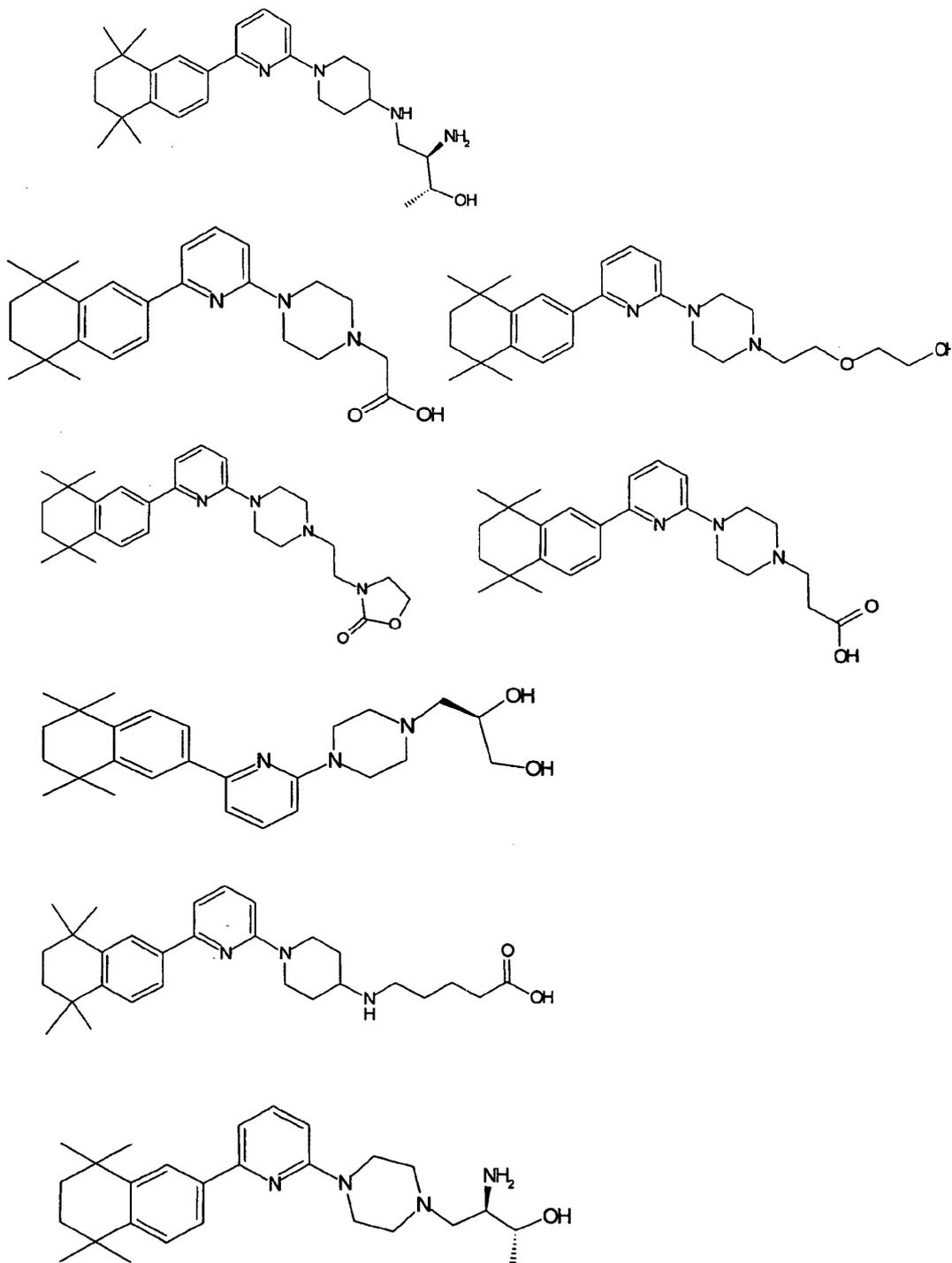


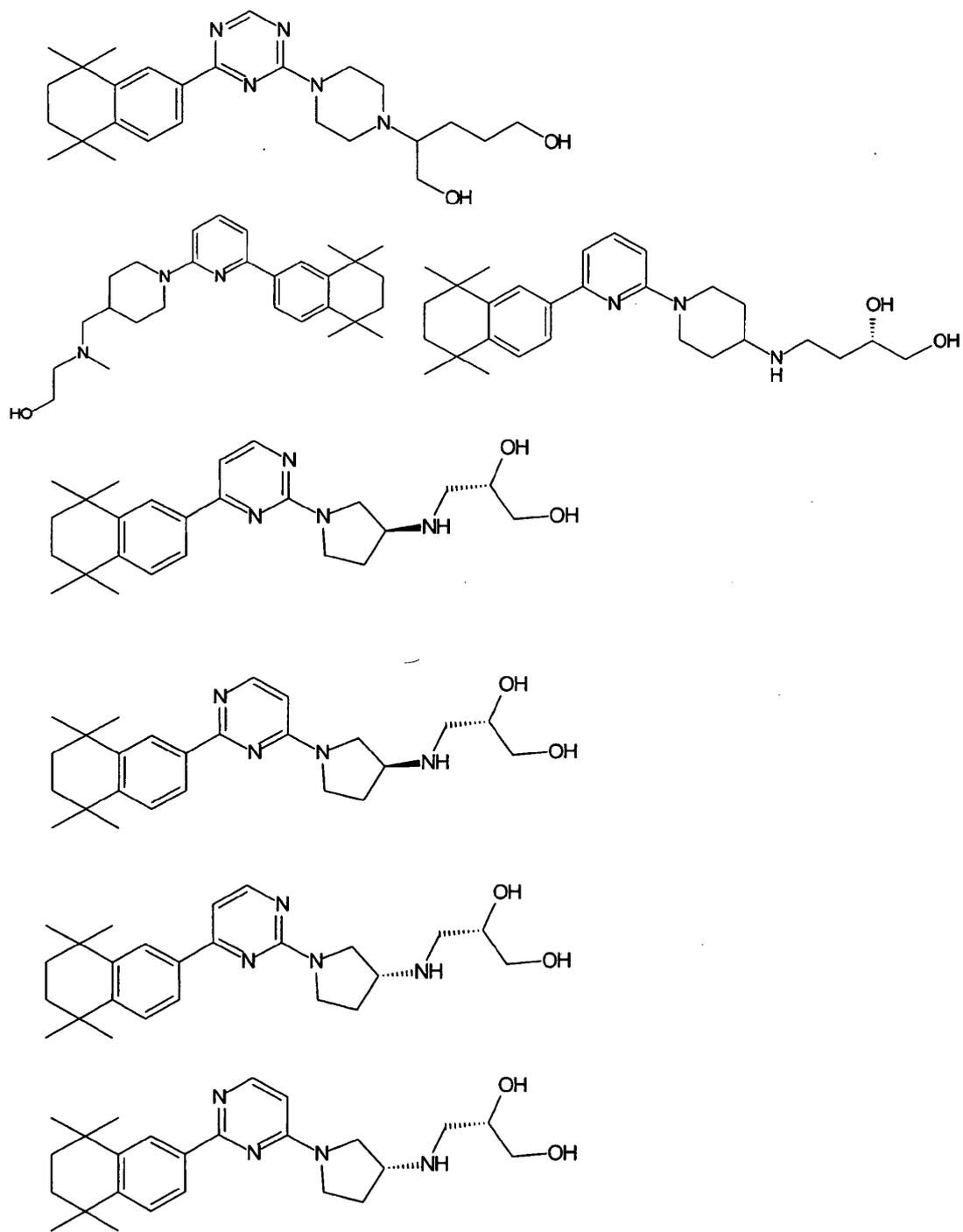
5

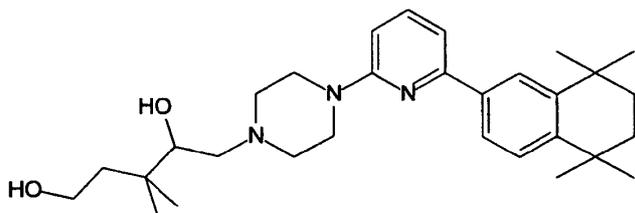
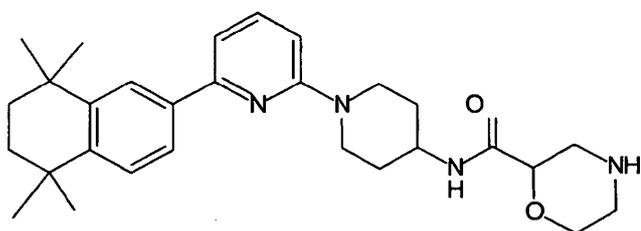
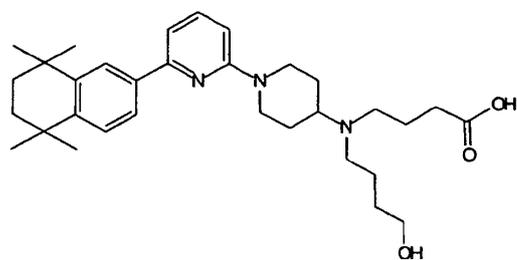
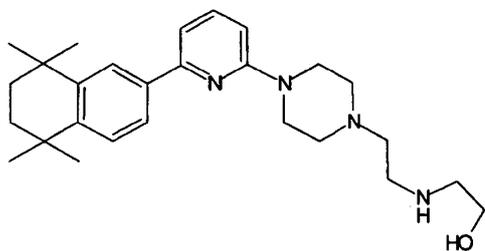
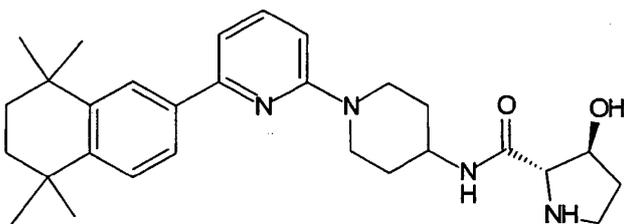
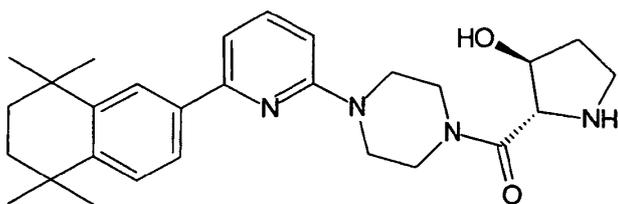
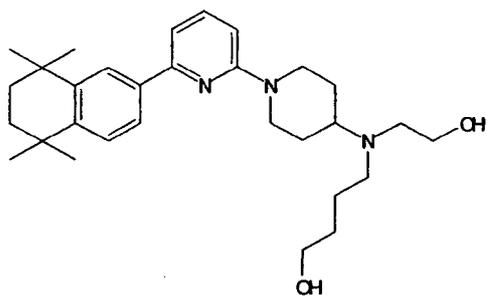


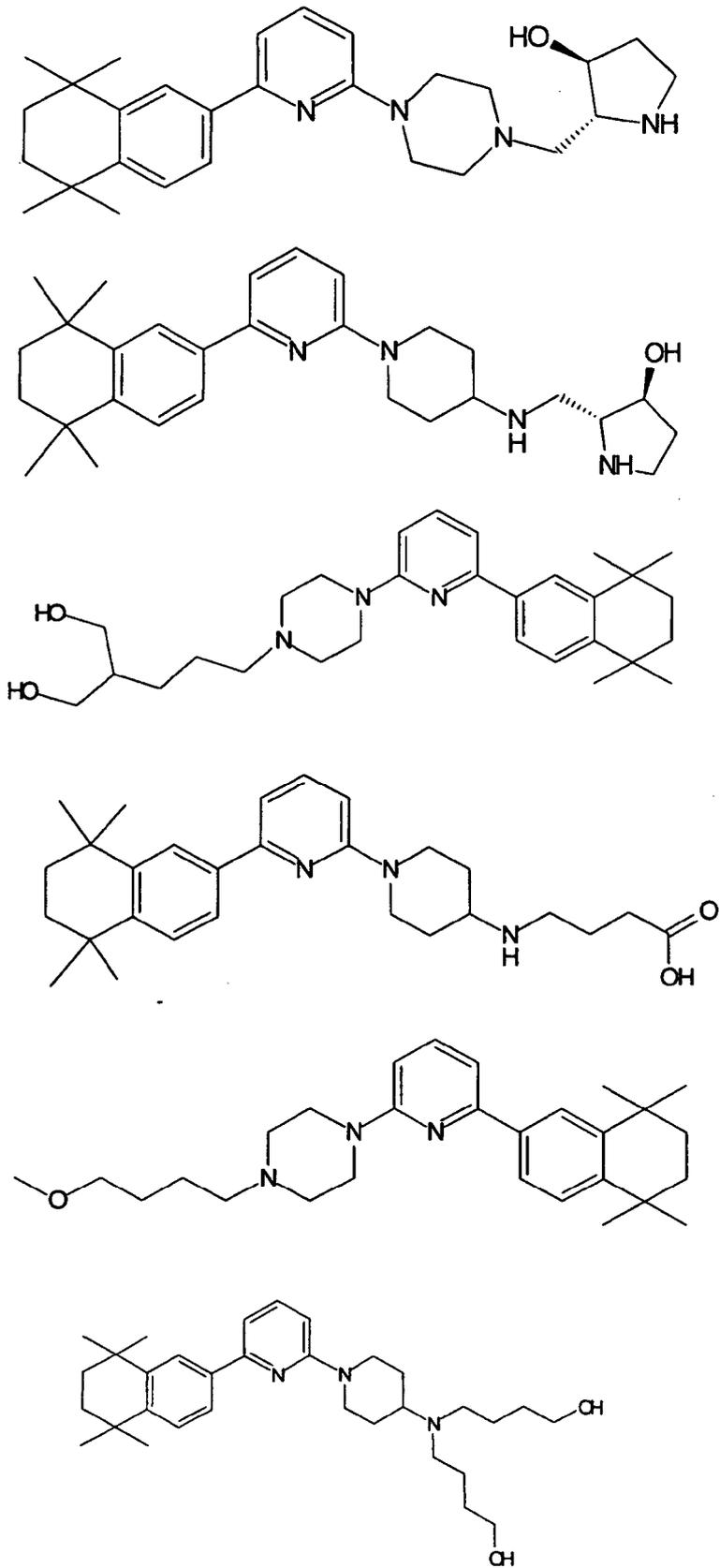


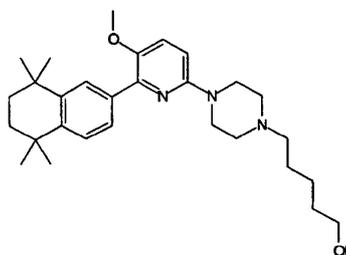
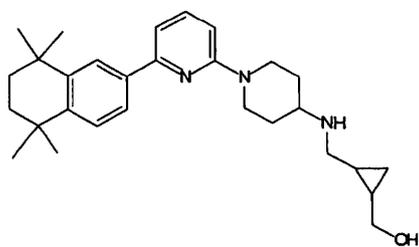
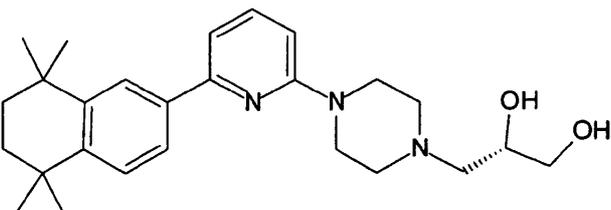
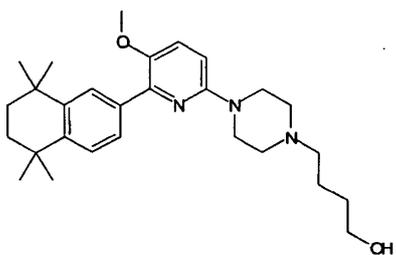
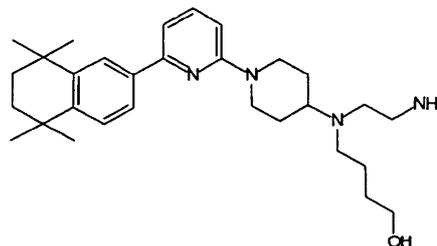
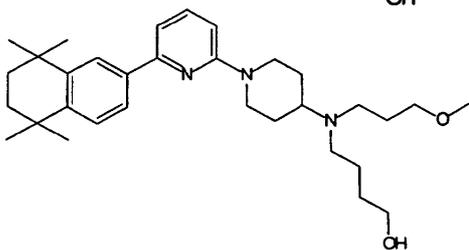
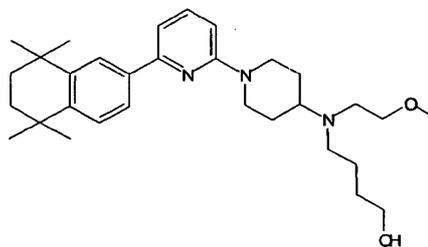
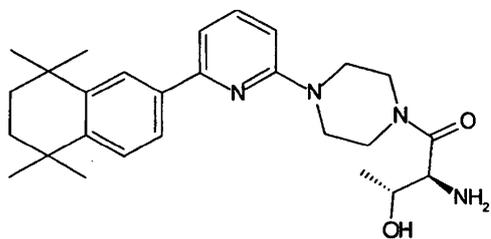
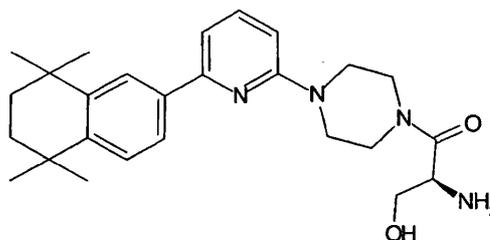
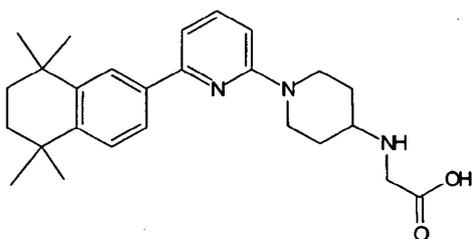
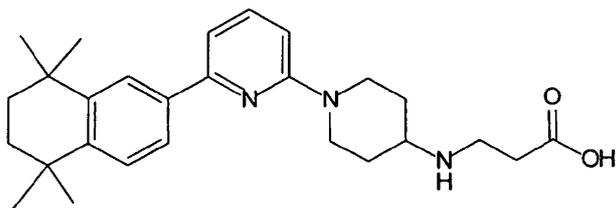


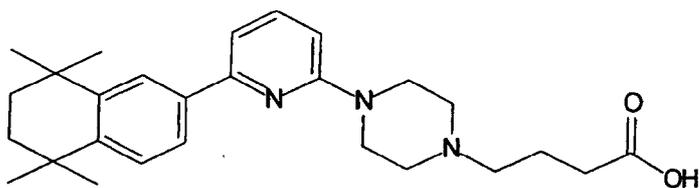
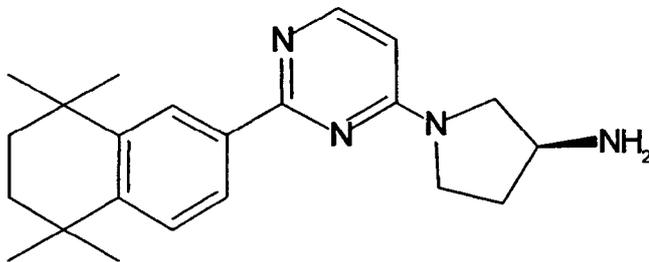
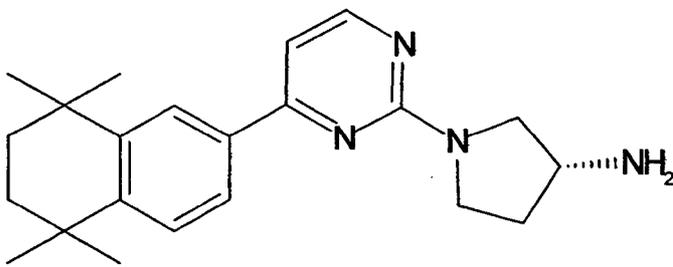
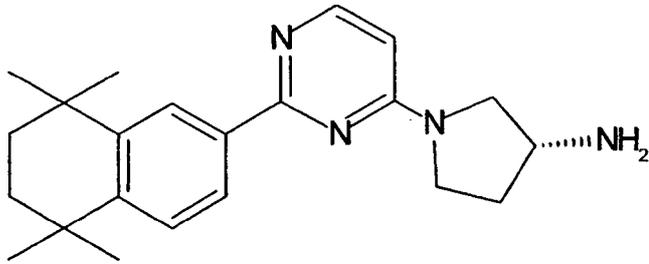
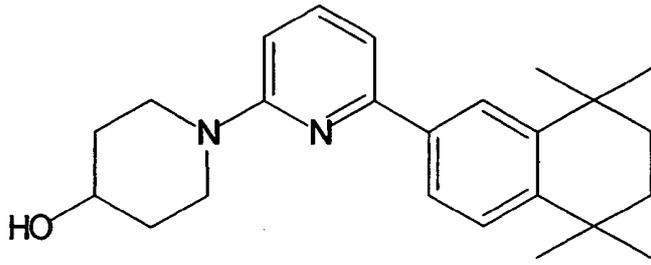
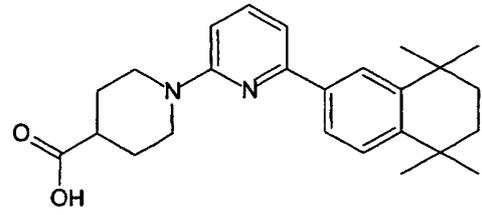
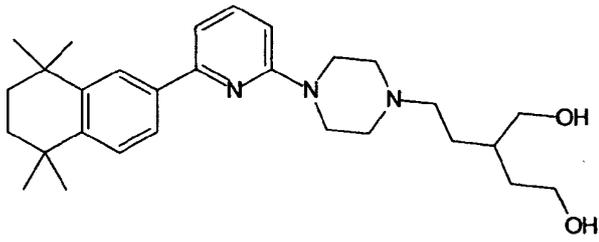


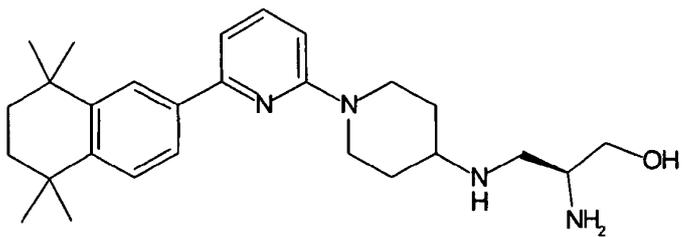
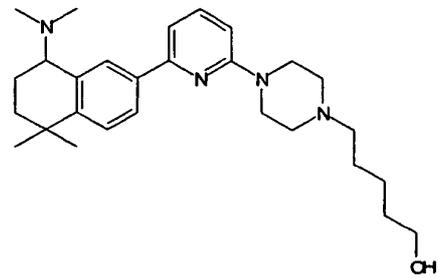
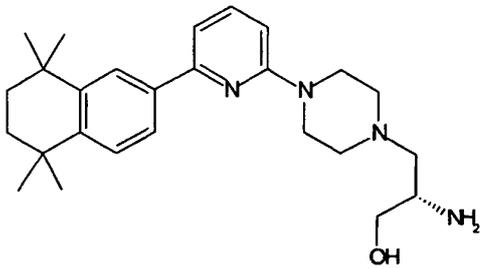
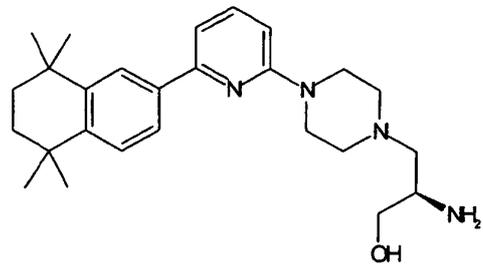
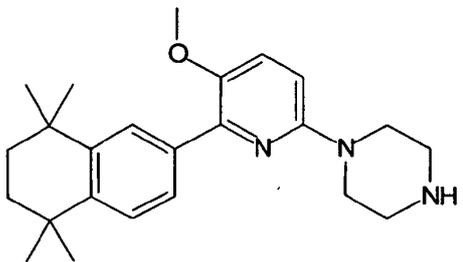
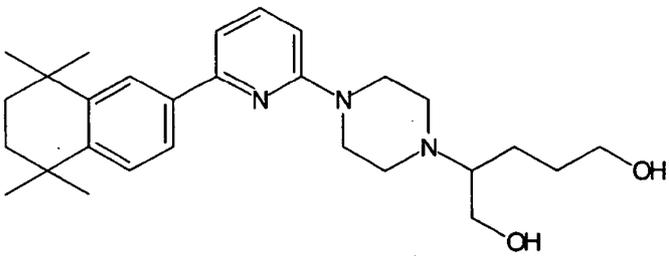
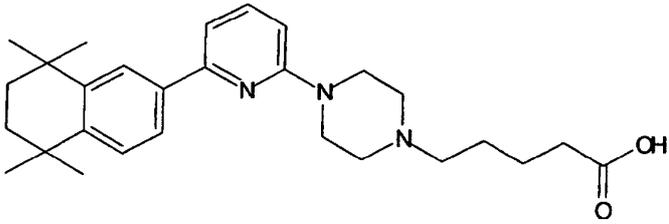
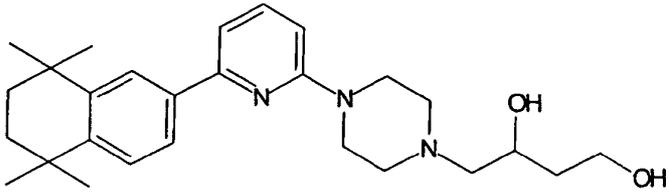


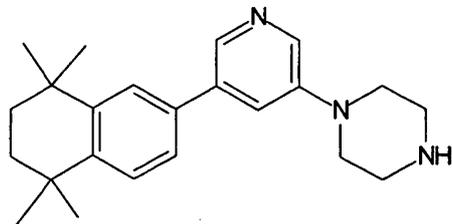
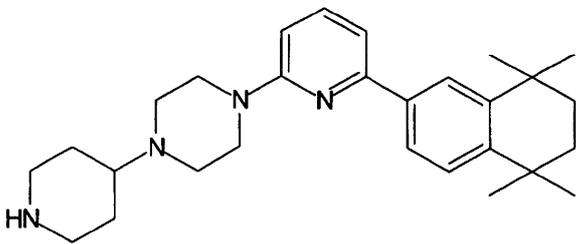
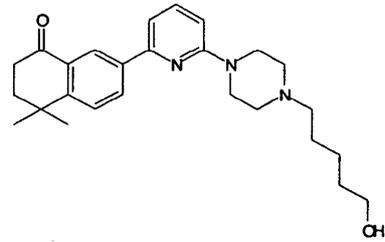
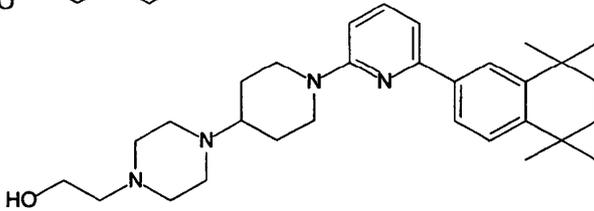
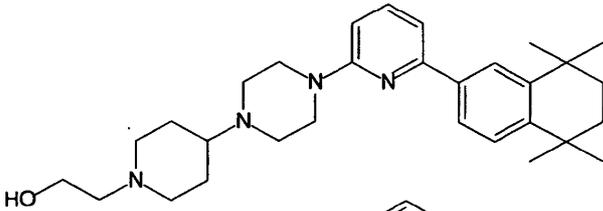
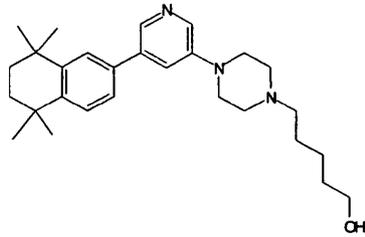
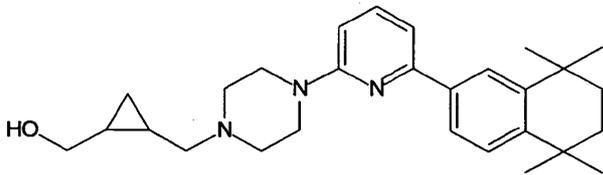
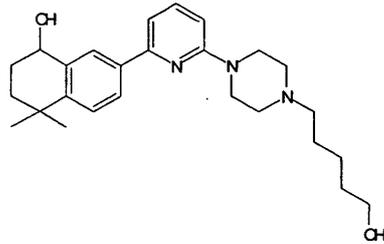
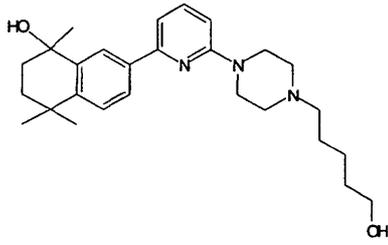
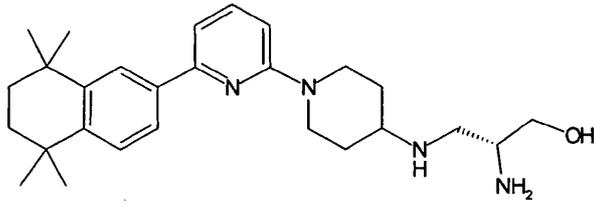


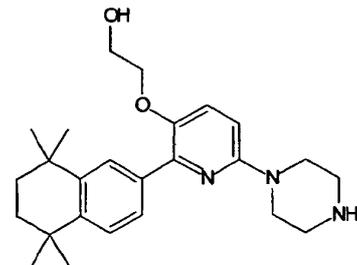
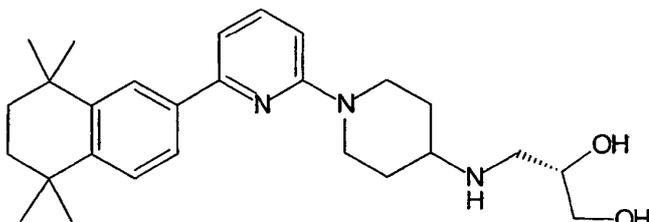
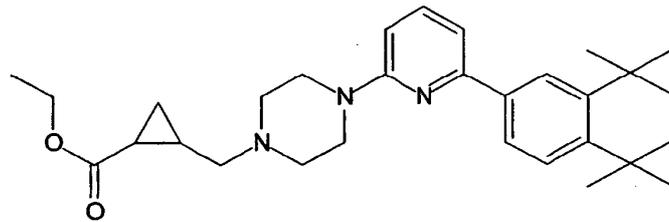
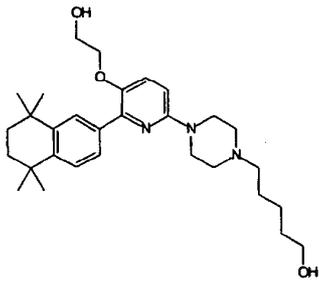
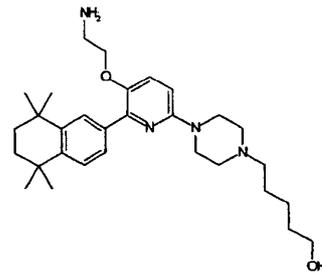
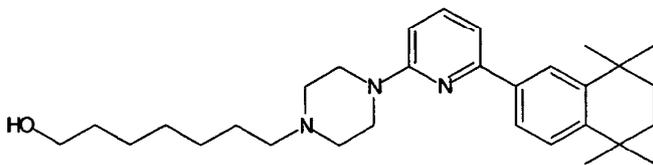
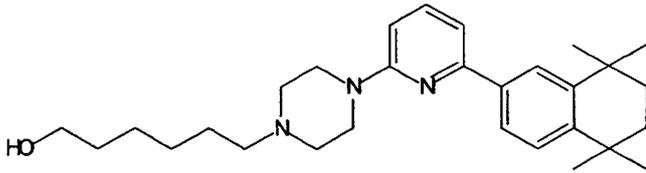
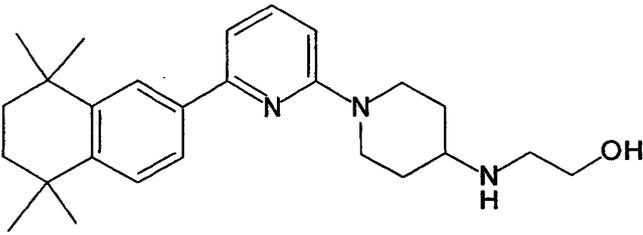
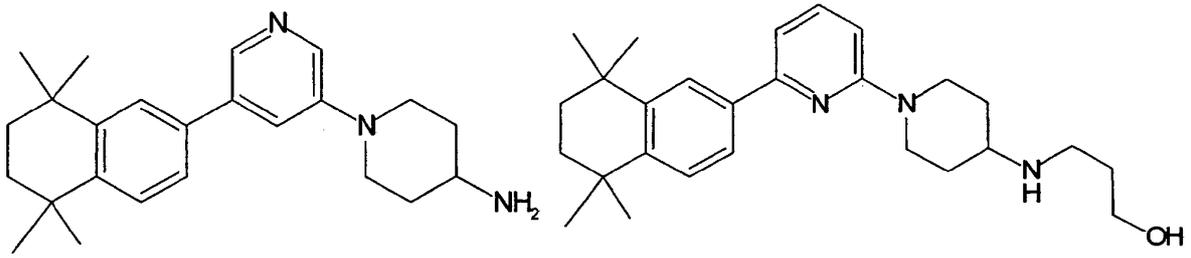


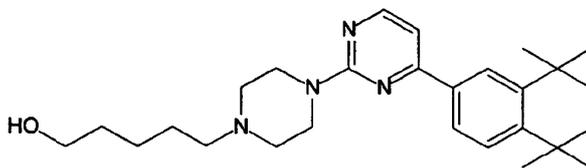
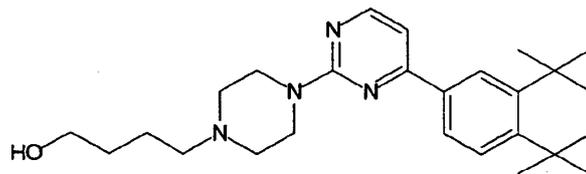
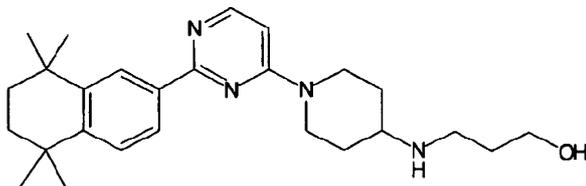
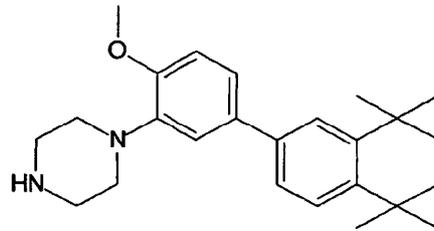
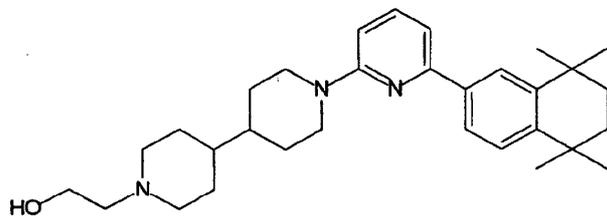
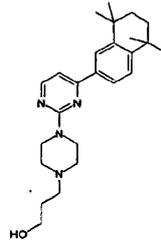
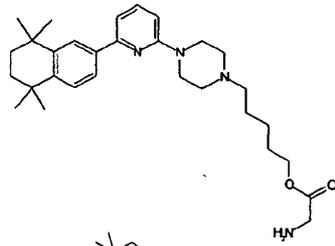
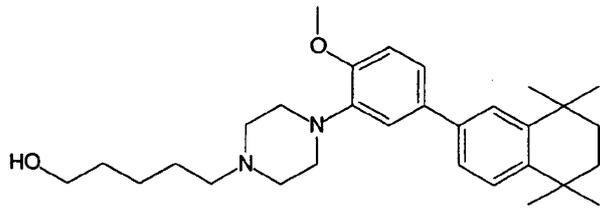


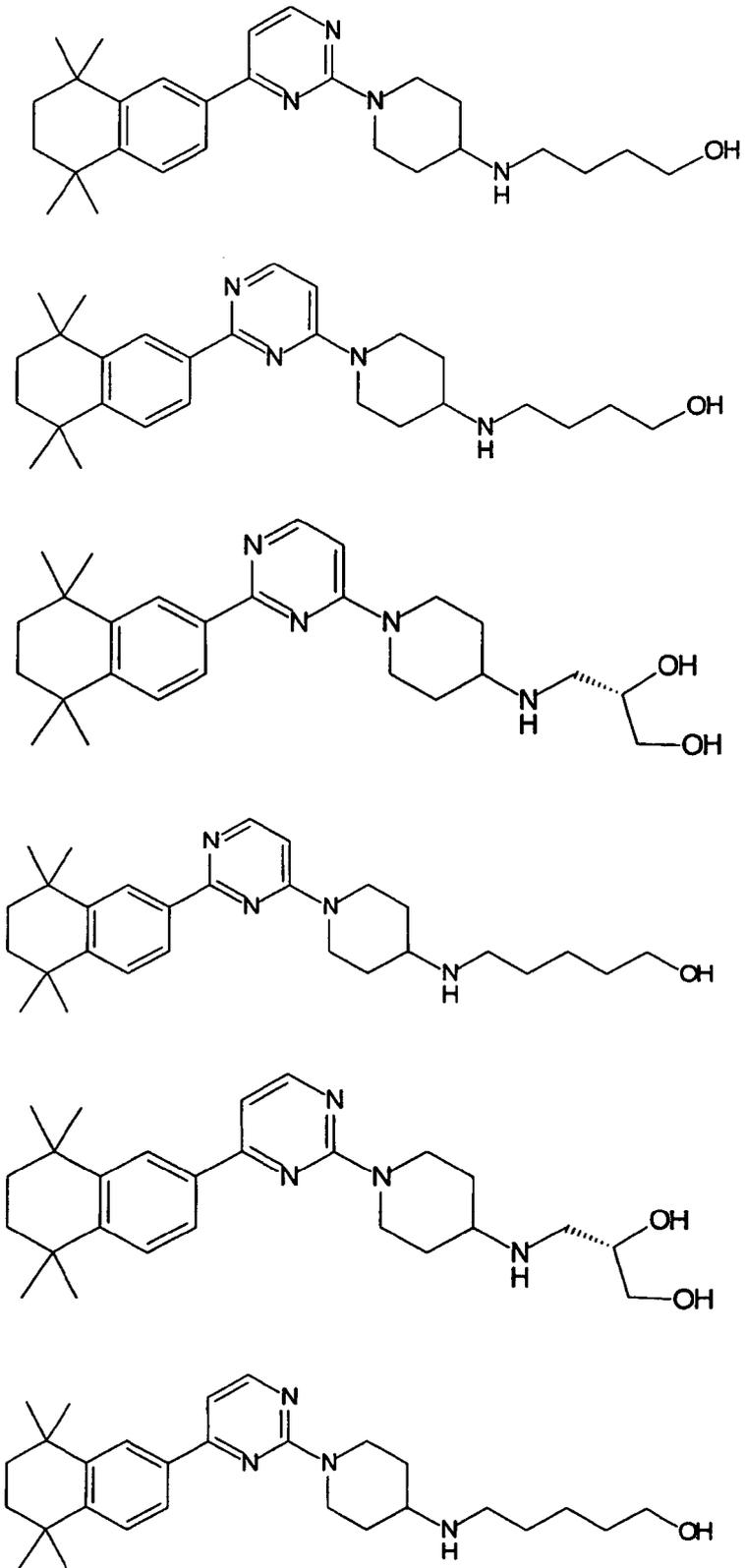


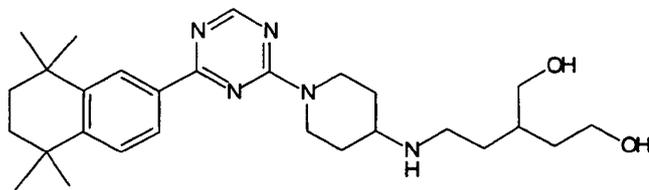
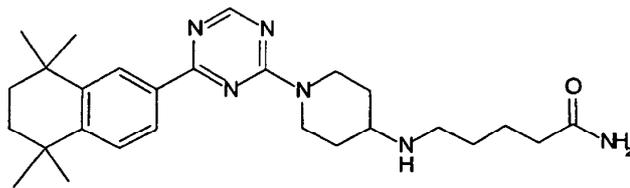
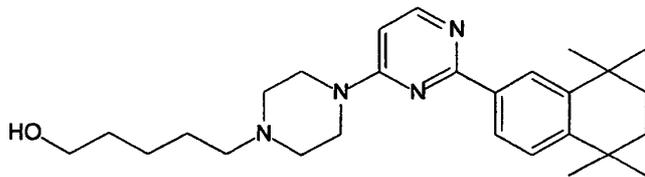
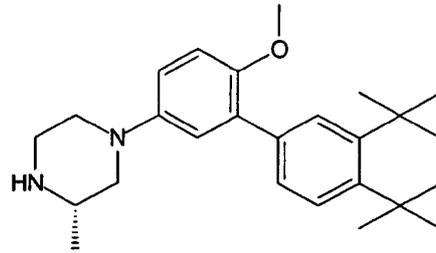
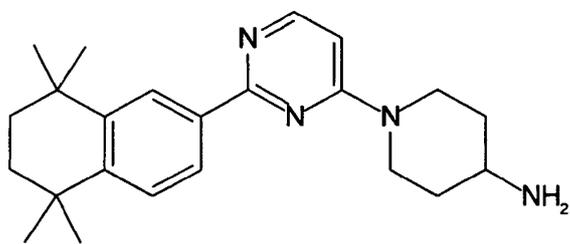
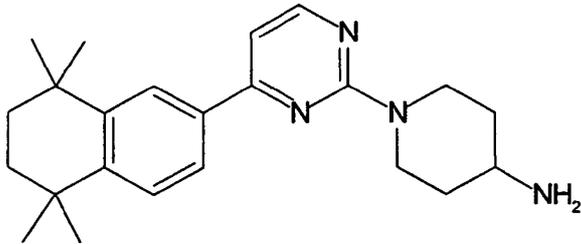
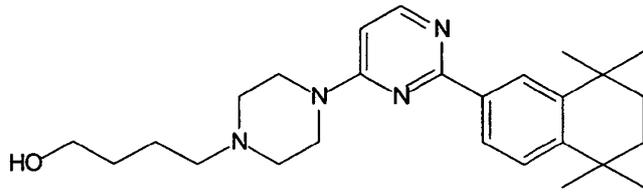


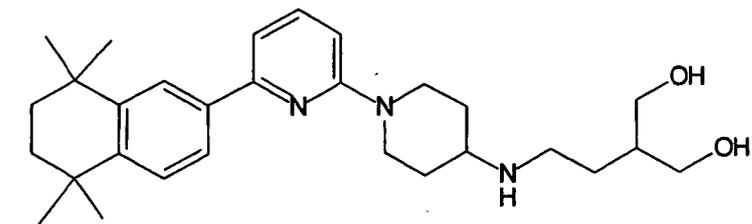
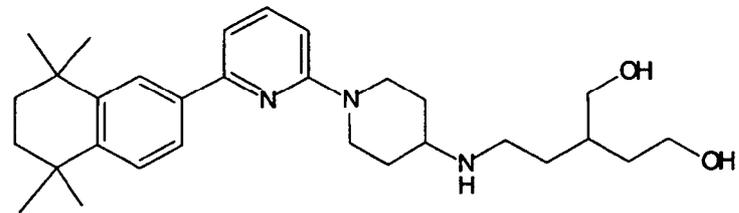
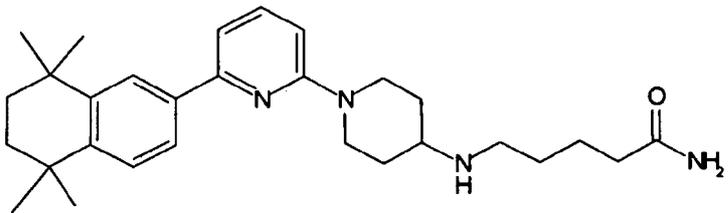
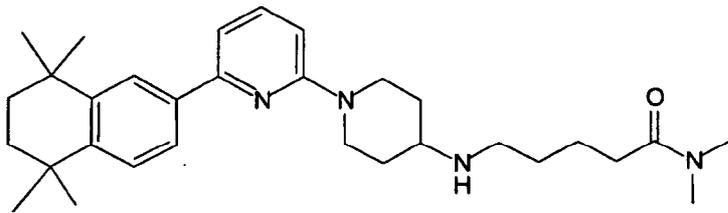
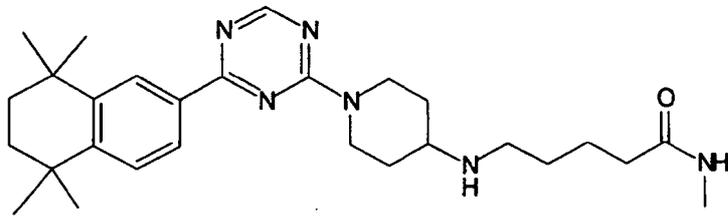
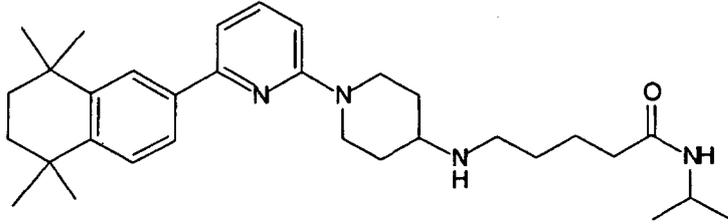
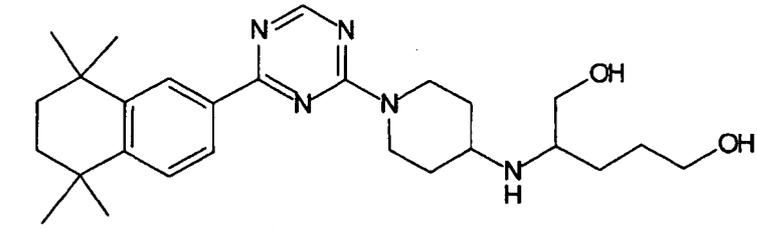


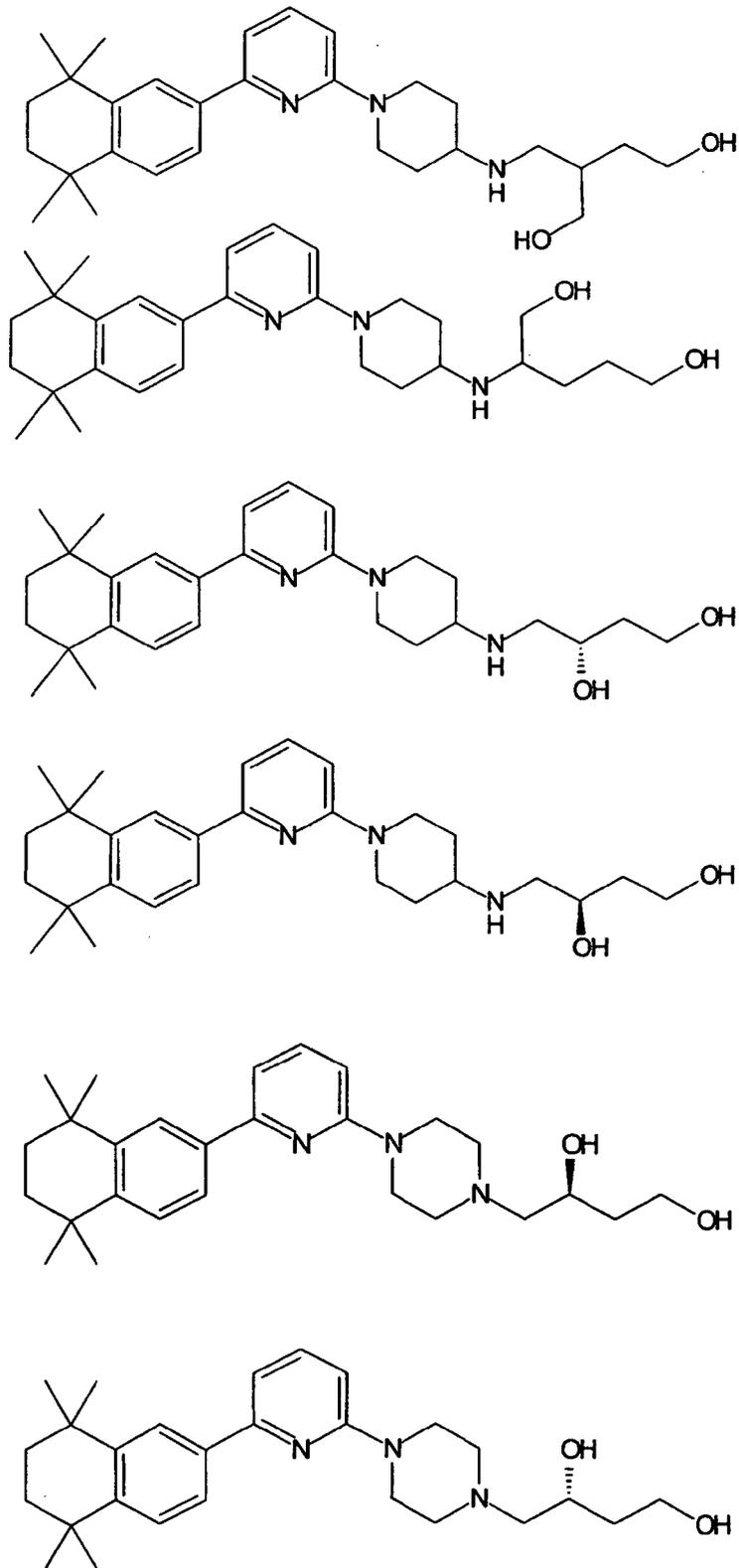


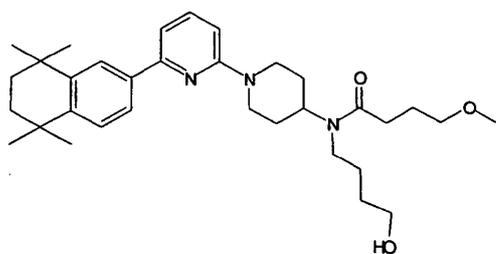
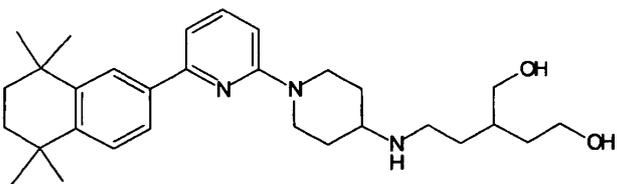
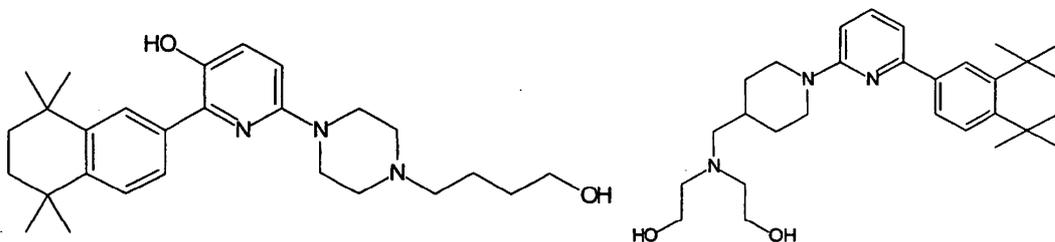
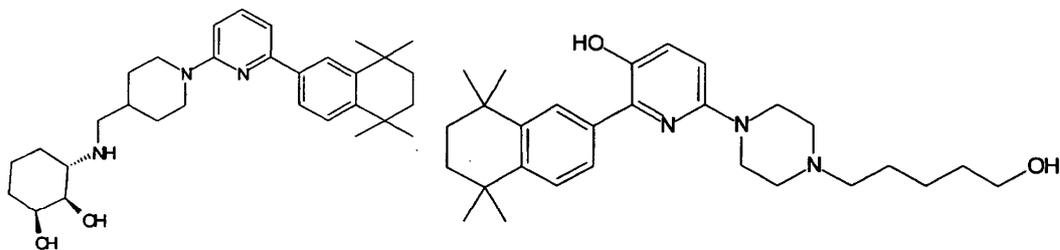
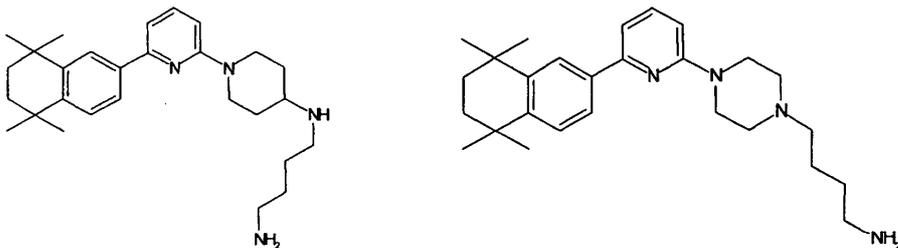
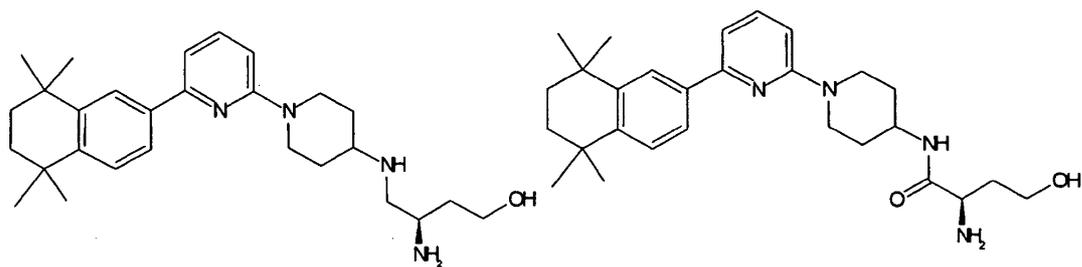


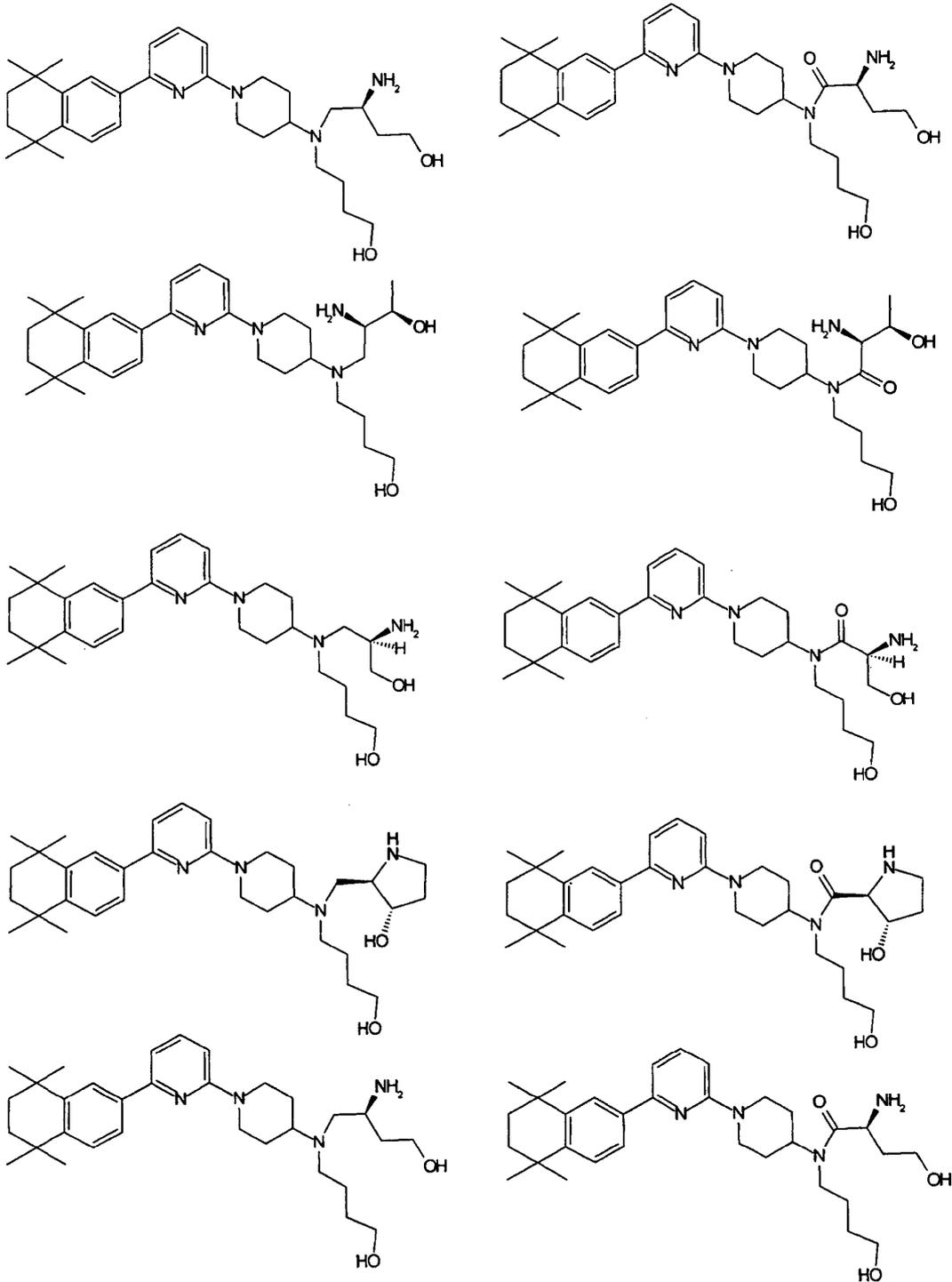








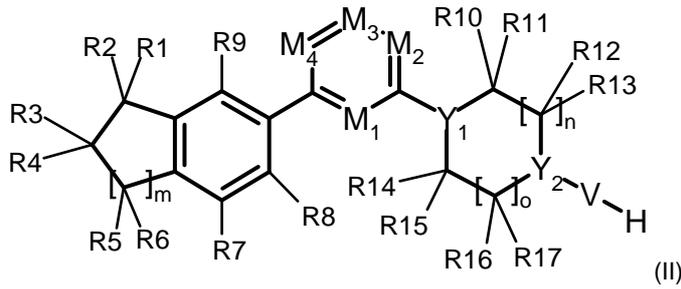




así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 4. Procedimiento para la preparación de compuestos según una de las reivindicaciones de la 1 a la 3, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar

(a) un compuesto de fórmula (II)



5 donde  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, M_1, M_2, M_3, M_4, Y_1, Y_2, V, n, m$  y o tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

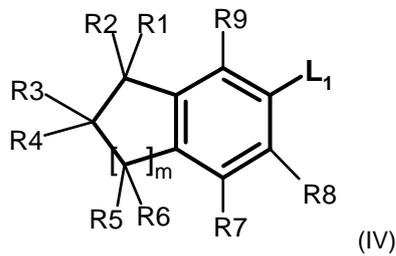
con un compuesto de fórmula (III)



donde W tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y L es Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente apto para la reacción,

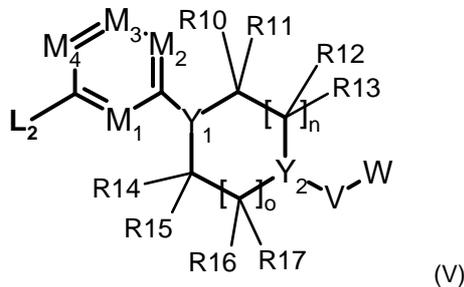
10 o bien

(b) un compuesto de fórmula (IV)



15 donde  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$  y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y  $L_1$  representan  $B(OH)_2$  o  $B(OR)_2$ , en la que  $B(OR)_2$  es un éster alquílico del ácido bórico cíclico o lineal,

reacciona con un compuesto de fórmula (V)



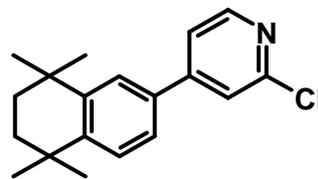
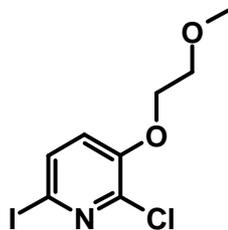
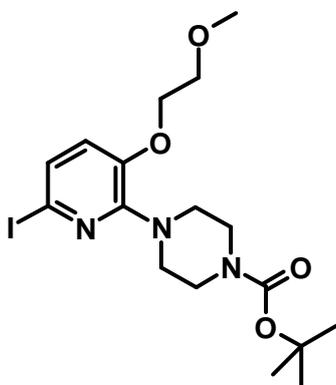
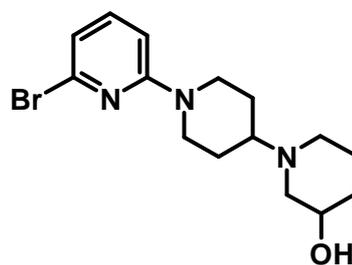
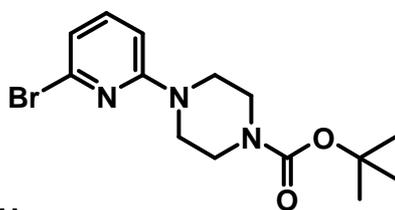
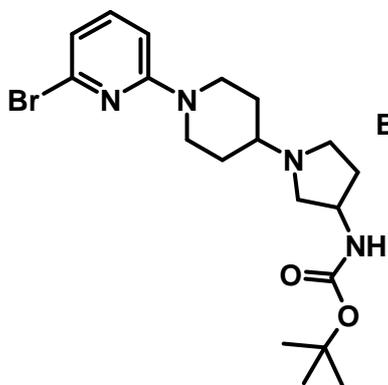
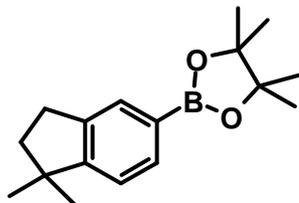
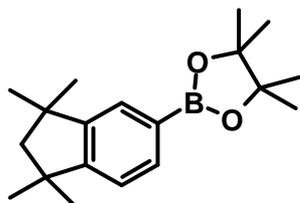
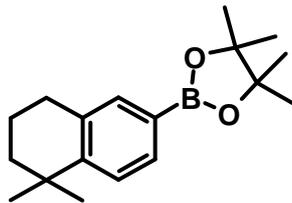
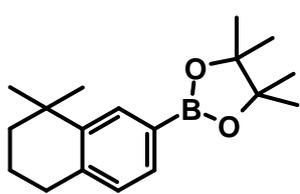
20 donde  $R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, M_1, M_2, M_3, M_4, Y_1, Y_2, V, W, n, y$  o tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y  $L_2$  representa Cl, Br o I,

o bien

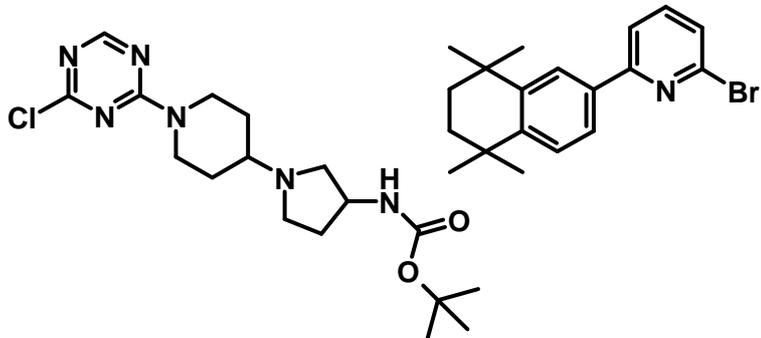
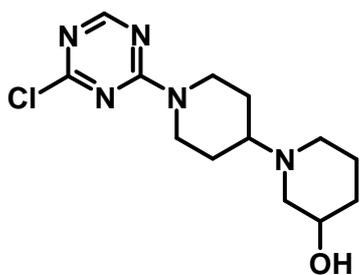
25 (c) se libera a partir de uno de sus derivados funcionales (p. ej. con grupos protectores) mediante el tratamiento con un agente ácido, básico, solvolizante o hidrogenolizante,

y/o se transforma una base o ácido de fórmula (I) en una de sus sales.

- 5
5. Medicamento que comprende uno o varios compuestos según una de las reivindicaciones de la 1 a la 3, no excluyéndose los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en los que (a) V está ausente y (b) es  $W = C(O)-CH_2-Het$ , así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 10
6. Medicamento que comprende uno o varios compuestos según una de las reivindicaciones de la 1 a la 3, no excluyéndose los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en los que (a) V está ausente y (b) es  $W = C(O)-CH_2-Het$ , así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de enfermedades que están influidas por la inhibición de Sph-quinasa 1 mediante los compuestos según una de las reivindicaciones de la 1 a la 3.
- 15
7. Medicamento según la reivindicación 6, seleccionándose las enfermedades a tratar del grupo compuesto por: la enfermedad hiperproliferativa, la enfermedad inflamatoria, la enfermedad angiogénica, la enfermedad fibrótica de pulmón, de riñón, de hígado y de corazón, el cáncer (enfermedad tumoral), la aterosclerosis, la restenosis, la enfermedad proliferativa de las células mesangiales, la psoriasis, el tumor del epitelio plano, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la glándula tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe, del pulmón, de la piel, la leucemia monocítica, el adenocarcinoma de pulmón, el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar microcelular, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el carcinoma de mama, la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfática aguda, la leucemia linfática crónica, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, el síndrome de la microangiopatía trombótica, el rechazo de trasplantes, la glomerulopatía, la enfermedad intestinal inflamatoria, la artritis, el asma, las alergias, las enfermedades renales inflamatorias, la esclerosis múltiple, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades dérmicas inflamatorias, las enfermedades periodontales, la enfermedad inmune mediada por células T, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la colitis indeterminada, la encefalomielitis alérgica, la neuritis alérgica, el rechazo de trasplantes, la reacción de injerto contra huésped, la miocarditis, la tiroiditis, la nefritis, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus insulino dependiente, la artritis reumatoide, la osteoartritis, el síndrome de Caplan, el síndrome de Felty, el síndrome de Sjogren, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Still, la condrocalcinosis, la artritis metabólica, la fiebre reumática, la enfermedad de Reiter, el síndrome de Wissler, la glomerulonefritis, la lesión glomerular, el síndrome nefrótico, la nefritis intersticial, la nefritis lúpica, el síndrome de Goodpasture, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis renal, la neuropatía de IgA, la enfermedad glomerular idiopática, la dermatitis atópica, la sensibilidad al contacto, el acné, la retinopatía diabética, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma, la angiogénesis miocárdica, la neovascularización de placa aterosclerótica, las enfermedades oculares angiogénicas, la neovascularización corooidal, la fibroplastia retrolental, la degeneración macular, el rechazo del trasplante de córnea, la rubeosis del iris, el glaucoma neovascular, el síndrome de Oster Webber".
- 20
- 25
- 30
- 35
8. Medicamento según una de las reivindicaciones de la 5 a la 7, conteniendo un medicamento de este tipo al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa (agente terapéutico, medicamento, componente).
- 40
9. Medicamento según una de las reivindicaciones de la 5 a la 7, aplicándose el medicamento antes y/o durante y/o tras el tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
10. Composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones de la 1 a la 3.
- 45
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 que contiene al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo compuesto por adulterantes, coadyuvantes, aditivos, diluyentes, excipientes fisiológicamente compatibles y/o sustancias farmacéuticamente activas adicionales, aparte de los compuestos según una de las reivindicaciones de la 1 a la 3.
- 50
12. Estuche que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones de la 1 a la 3 y/o al menos una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones de la 10 a la 11 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otra sustancia farmacéuticamente activa aparte de los compuestos según una de las reivindicaciones de la 1 a la 3.
13. Compuestos seleccionados del grupo compuesto por:



5



10