



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 930**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07727049 .4**

96 Fecha de presentación : **19.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2001867**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54 Título: **Derivados de pirimidina, quinazolina, pteridina y triazina.**

30 Prioridad: **27.03.2006 EP 06111751**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.10.2009

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Binggeli, Alfred;**
Christ, Andreas;
Maerki, Hans-Peter y
Martin, Rainer Eugen

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 326 930 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).

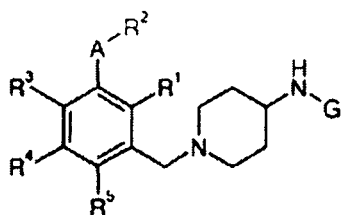
DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina, quinazolina, pteridina y triazina.

La presente invención está relacionada con nuevos derivados de pirimidina, quinazolina, pteridina y triazina, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para la prevención y/o tratamiento de la diabetes mellitus y otros trastornos.

La PE 1.571.146 A1 describe los derivados de piperidina que son útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes.

En particular, la presente invención está relacionada con los compuestos de fórmula general I



en la que

A es -O- o -NH-;

R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C1-7 y halógeno;

R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C2-7, alqueno C1-7, halógeno-alquilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, y bencilo, o, en el caso de que R3 y R4 formen un anillo, R2 también puede ser metilo;

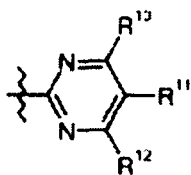
R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, hidroxilo, alcoxi C1-7, alquenoiloxi C2-7, hidroxilo-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, -O-cicloalquilo C3-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -C(O)OR6, en el que R6 es alquilo C1-7, -NH-C(O)-R7, en el que R7 es alquilo C1-7, -S(O)-R8, en el que R8 es alquilo C1-7, -O-SO2-R9, en el que R9 es alquilo C1-7, fenilo sustituido por halógeno, amino y pirrolilo;

R4 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C1-7, amino, nitro, hidroxilo-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, y -O-bencilo;

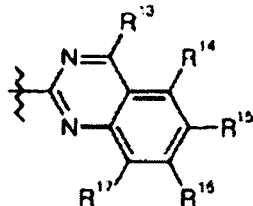
o R3 y R4 están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R3 y R4 juntos son -CH=CH-CH=CH- o -O-C(CH3)2-CH=CH-;

R5 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-7 y alcoxi C1-7-alcoxi C1-7;

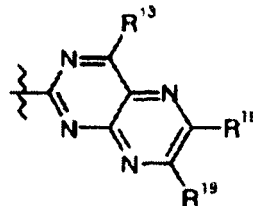
G se selecciona de entre los grupos



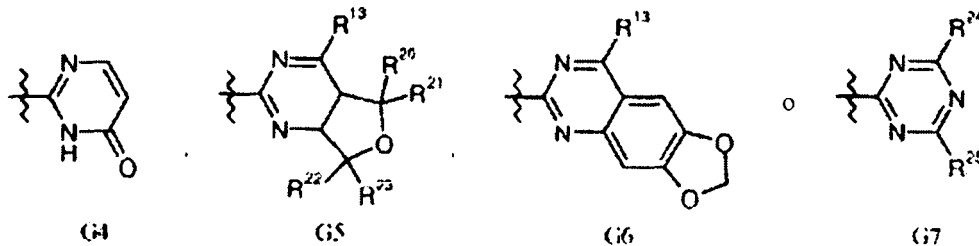
G1



G2



G3



en los que

R10 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR26, en el que R26 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, -C(O)OR27, en el que R27 es alquilo C1-7, tiazolilo, tienilo, y azetidínilo, o, en el caso de que R11 sea ciano, R10 también pueden ser amino;

R11 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, ciano, nitro, -COOH, -CONHR28, en el que R28 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno y halógeno-alcoxi C1-7, -OR30, en el que R30 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo C1-7, cianoalquilo C1-7, alquilsulfonilo-C1-7 y -CH₂-CONH₂, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOH y -CONH₂, y piridilo;

R12 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOR28, en el que R28 es hidrógeno o alquilo C1-7, y hidroxialquilo C1-7; y hidroxialquilamino;

R13 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR29, en el que R29 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo;

R14, R15, R16 y R17 independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, hidroxilo y alcoxi C1-7;

R18 y R19 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R20, R21, R22 y R23 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R24 y R25 independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, tiomorfolinilo y -NHR31, en el que R31 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, hidroxialquilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7 y -CH₂-COOR32, en el que R32 es hidrógeno o alquilo C1-7;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante los métodos que se proporcionan a continuación, mediante los métodos que se proporcionan en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidas por un experto en la materia. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante métodos análogos a los métodos que se proporcionan a continuación, mediante los métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o mediante los métodos conocidos en la materia.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacéutica, en particular son moduladores de la actividad del receptor de la somatostatina. Más concretamente, los compuestos son antagonistas del receptor de la somatostatina subtipo 5 (SSTR5).

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica que se caracteriza por trastornos metabólicos que involucran a la insulina, carbohidratos, grasas y proteínas, y por trastornos en la estructura y función de los vasos sanguíneos. El síntoma primario de la diabetes aguda es la hiperglucemia, a menudo acompañada de glucosuria, la presencia en la orina de grandes cantidades de glucosa, y poliuria, la excreción de grandes volúmenes de orina. En la diabetes crónica aparecen síntomas adicionales, lo que incluye la degeneración de las paredes de los vasos sanguíneos. Aunque muchos órganos humanos diferentes se ven afectados por estos cambios vasculares, los ojos y los riñones parecen ser los más

susceptibles. Así, la diabetes mellitus de larga duración, incluso tratada con insulina, es una de las principales causas de ceguera.

Existen tres tipos reconocidos de diabetes mellitus. La diabetes de tipo I o diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI) normalmente es de aparición juvenil; la cetosis se desarrolla de forma temprana en la vida con síntomas mucho más severos y tiene una expectativa casi certera de posteriores problemas vasculares. El control de la diabetes de tipo I es difícil y requiere la administración de insulina exógena. La diabetes de tipo II o diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) es resistente a la cetosis, generalmente se desarrolla en una época tardía de la vida, es menos grave y tiene una aparición más gradual. La diabetes gestacional está relacionada con la diabetes de tipo II y está asociada con un aumento del riesgo de un posterior desarrollo de esta enfermedad. La diabetes de tipo III es una diabetes relacionada con la malnutrición.

La DMNDI es un estado que constituye la principal amenaza para la salud de los ciudadanos del mundo occidental. La DMNDI alcanza casi un 85% de la incidencia de diabetes mundial y alrededor de 160 millones de personas sufren DMNDI. Se espera que la incidencia aumente considerablemente a lo largo de las próximas décadas, especialmente en los países en desarrollo. La DMNDI está asociada con morbilidad y prematura mortalidad que resulta de complicaciones serias, por ejemplo la enfermedad cardiovascular (G. C. Weir y J. L. Leahy, 1994, Pathogenesis of non-insuline dependent (Type II) diabetes mellitus, en Joslin's Diabetes Mellitus (Ed. C. R. Kahn y G. C. Weir), 13ª Edición, 1994, Lea & Febiger, Malvern, PA, págs. 240-264). La DMNDI se caracteriza por una hiperglucemia tanto en ayunas como postprandial que resulta de anomalías en la secreción de insulina y en la acción de la insulina (G. C. Weir *et al.*, *vide supra*).

La hiperglucemia en los pacientes que sufren DMNDI normalmente puede tratarse inicialmente mediante un control de la dieta, pero finalmente la mayoría de pacientes de DMNDI deben tomar agentes antidiabéticos orales y/o inyecciones de insulina para normalizar sus niveles de glucosa en sangre. La introducción de agentes hipoglucémicos orales efectivos fue un importante desarrollo en el tratamiento de la hiperglucemia al reducir los niveles de glucosa en sangre. Actualmente, los agentes antidiabéticos orales más ampliamente utilizados son las sulfonilureas, que actúan aumentando la secreción de insulina desde el páncreas (H. E. Lebovitz, Oral antidiabetic agents, en Joslin's Diabetes Mellitus (Ed. C. R. Kahn y G. C. Weir), 13ª Edición, 1994, Lea & Febiger, Malvern, PA, págs. 508- 529), las biguanidas (por ejemplo, la metformina) que actúan sobre el hígado y la periferia mediante un mecanismo desconocido (C. J. Bailey, M. R. C. Path y R. C. Turner N. Engl. J. Med. 1996, 334, 574-579) y las tiazolidindionas (por ejemplo, la rosiglitazona/Avandia®) que aumenta los efectos de la insulina en los lugares diana periféricos (G. L. Plosker y D. Faulds Drugs 1999, 57, 409-438). Estas terapias existentes que comprenden una amplia variedad de derivados de la biguanida, sulfonilurea y tiazolidindiona se han utilizado a nivel clínico como agentes hipoglucémicos. Sin embargo, los tres tipos de compuestos tienen efectos secundarios. Las biguanidas, por ejemplo la metformina, son inespecíficas y en ciertos casos se han asociado con una acidosis láctica, y deben administrarse durante un largo periodo de tiempo, es decir no son adecuados para la administración aguda (C. J. Bailey *et al.*, *vide supra*). Las sulfonilureas, a pesar de tener una buena actividad hipoglucémica, requieren de mucho cuidado durante su uso ya que frecuentemente causan hipoglucemias graves y son las más efectivas a lo largo de un periodo de alrededor de diez años. Las tiazolidindionas pueden causar un aumento de peso en una administración crónica (G. L. Plosker y D. Faulds, *vide supra*) y la troglitazona se ha asociado con la aparición de disfunción hepática grave.

Por lo tanto, existe una necesidad significativa y creciente de fármacos antidiabéticos con nuevos mecanismos de acción, evitando así los efectos secundarios producidos por las terapias conocidas. La hormona somatostatina (SST) se produce primordialmente en el tracto intestinal y en el páncreas. Además, actúa como neurotransmisor. La hormona está involucrada a través de sus receptores en la regulación de varias hormonas diferentes y en la inmunoregulación. En particular, la SST suprime la secreción de insulina mediante células β pancreáticas y la secreción del péptido tipo glucagón 1 (GLP-1) por parte de las células L. El GLP-1 además es uno de los estimulantes más potentes de la producción y secreción de insulina y es un factor trófico para las células β . Las células β y L expresan el receptor de SST subtipo 5 (SSTR5) y el agonismo de este receptor suprime la secreción de insulina y GLP-1 en humanos y en modelos animales (por ejemplo, Y. Zambre, Z. Ling, M.-C. Chen, X. Hou, C.-W. Woon, M. Culler, J. E. Taylor, D. H. Coy, C. van Schravendijk, F. Schuit, D. G. Pipeleers y D. L. Eizirik Biochem. Pharmacol. 1999, 57, 1159-1164; S. P. Fagan, A. Azizzadeh, S. Moldovan, M. K. Ray, T. E. Adrian, X. Ding, D. H. Coy y F. C. Brunnicardi Surgery 1998, 124, 254-258; M. Norman, S. Moldovan, V. Seghers, X.-P. Wang, F. J. DeMayo y F. C. Brunnicardi Ann. Surg. 2002, 235, 767-774; T.A. Tirone, M. A. Norman, S. Moldovan, F. J. DeMayo, X.-P. Wang y F. C. Brunnicardi Pancreas 2003, 26, e67-73; M. Z. Strowski, M. Köhler, H. Y. Chen, M. E. Trumbauer, Z. Li, D. Szalkowski, S. Gopal-Truter, J. K. Fisher, J. M. Schaeffer, A. D. Blake, B. B. Zhang y H. A. Wilkinson Mol. Endocrinol. 2003, 17, 93-106).

En consecuencia, antagonizar el efecto de la SST conduciría a mayores concentraciones de insulina en plasma. En los pacientes que sufren una tolerancia anormal a la glucosa y DMNDI, una mayor concentración de insulina en plasma moderaría la peligrosa hiperglucemia y de acuerdo con esto se reduciría el riesgo de daño tisular. Si tales antagonistas de SSTR5 son lo suficientemente selectivos frente a los cuatro receptores de SST restantes, es de esperar que habrá poca influencia en la secreción de otras hormonas. Concretamente, la selectividad frente al receptor de SST de subtipo 2 evita influencias sobre la secreción de glucagón (K. Cejvan, D. H. Coy y S. Efendic Diabetes 2003, 52, 1176-1181; M. Z. Strowski, R. M. Parmar, A. D. Blake y J. M. Schaeffer Endocrinology 2000, 141, 111-117). La ventaja frene a otras terapias establecidas es el mecanismo de acción dual para aumentar la secreción de insulina: directamente sobre las células β pancreáticas e indirectamente a través de la liberación de GLP-1 desde las células L. Además, los ratones sin SSTR5 mostraron una mayor sensibilidad a la insulina que sus compañeros de jaula (M. Z. Strowski, M. Köhler *et*

al., vide supra). Por lo tanto, los antagonistas de SSTR5 podrían tener el potencial de influenciar de forma beneficiosa la resistencia a la insulina en pacientes con DMNDI. En resumen, se espera que los antagonistas de SSTR5 influyeran de forma beneficiosa en la DMNDI, el subyacente desajuste de la glucosa en ayunas y la tolerancia anormal a la glucosa, así como las complicaciones de la diabetes mellitus a largo plazo insuficientemente controlada.

5

El GLP-1 es conocido como un regulador endógeno de la motilidad gastrointestinal y de la ingesta de comida reduciendo el apetito como se muestra en los animales de laboratorio, voluntarios sanos y pacientes con DMNDI (E. Näslund, B. Barkeling, N. King, M. Gutniak, J. E. Blundell, J. J. Holst, S. Rössner y P. M. Hellström *Int. J. Obes.* 1999, 23, 304-311; J.-P. Gutzwiller, B. Göke, J. Drewe, P. Hildebrand, S. Ketterer, D. Handschin, R. Winterhalder, D. Conen y C. Beglinger *Gut* 1999, 44, 81-88; J.-P. Gutzwiller, J. Drewe, B. Göke, H. Schmidt, B. Rohrer, J. Lareida y C. Beglinger *Am. J. Physiol.* 1999, 276, R1541-1544; M. D. Turtton, D. O'Shea, I. Gunn, S. A. Beak, C. M. Edwards, K. Meeran, S. J. Choi, G. M. Taylor, M. M. Heath, P. D. Lambert, J. P. Wilding, D. M. Smith, M. A. Ghatei, J. Herbert y S. R. Bloom *Nature* 1996, 379, 69-72; A. Flint, A. Raben, A. Astrup y J. J. Holst *J. Clin. Invest.* 1998, 101, 515-520; M. B. Toft-Nielsen, S. Madsbad y J. J. Holst *Diabetes Care* 1999, 22, 1137-1143; P. K. Cheikani, A. C. Haver y R. D. Reidelberger *Am. J. Physiol.* 2005, 288, R1695-R1706; T. Miki, K. Minami, H. Shinozaki, K. Matsumura, A. Saraya, H. Ikeda, Y. Yamada, J. J. Holst y S. Seino *Diabetes* 2005, 54, 1056-1063); por lo tanto, un GLP-1 elevado también contrarrestará la obesidad, un estado normalmente asociado y que conduce a la DMNDI.

El GLP-1 se cosecreta con GLP-2, que en consecuencia también está regulado por la SST a través del SSTR5 (L. Hansen, B. Hartmann, T. Bisgaard, H. Mineo, P. N. Jørgensen y J. J. Holst *Am. J. Phys.* 2000, 278, E1010-1018). El GLP-2 es enterotrópico y beneficioso en los pacientes con mala absorción de algunos orígenes, como el síndrome del intestino corto (D. G. Burrin, B. Stoll y X. Guan *Domest. Anim. Endocrinol.* 2003, 24, 103-122; K. V. Haderslev, P. B. Jeppesen, B. Hartmann, J. Thulesen, H. A. Sorensen, J. Graff, B. S. Hansen, F. Tofteng, S. S. Poulsen, J. L. Madsen, J. J. Holst, M. Staun y P. B. Mortensen *Scand. J. Gastroenterol.* 2002, 37, 392-398; P. B. Jeppesen *J. Nutr.* 2003, 133, 3721-3724).

Además, existe una creciente evidencia de que la SST tiene un efecto sobre las células inmunes y la expresión de SSTR5 en los linfocitos T activados (T. Talme, J. Ivanoff, M. Hägglund, R. J. J. van Neerven, A. Ivanoff y K. G. Sundqvist *Clin. Exp. Immunol.* 2001, 125, 71-79; D. Ferone, P. M. van Haven, C. Semino, V. A. Dalm, A. Barreca, A. Colao, S. W. J. Lamberts, F. Minuto y L. J. Hofland *Dig. Liver Dis.* 2004, 36, S68-77; C. E. Ghamrawy, C. Rabourdin-Combe y S. Krantic *Peptides* 1999, 20, 305-311). En consecuencia, los antagonistas de SSTR5 también podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por un sistema inmune alterado, como la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por lo tanto, es objeto de la presente invención proporcionar antagonistas selectivos y de acción directa de SSTR5. Tales antagonistas son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en particular en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores de SST subtipo 5.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena sencilla o ramificada de entre uno y veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" o "alquilo C1-7", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena sencilla o ramificada con entre 1 y 7 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena sencilla o ramificada con entre 1 y 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C1-C7 de cadena sencilla y ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos y los heptilos isoméricos, preferiblemente metilo, etilo e isopropilo, y más preferiblemente los grupos que se ejemplifican específicamente aquí.

El término "alquenilo inferior" o "alquenilo-C2-7", solo o en combinación, significa una cadena sencilla o ramificada de residuos hidrocarbonados que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferiblemente hasta 6, particularmente preferibles hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferible es 2-propenilo (alilo).

El término "alcoxi" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C1-7" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" posee el significado dado previamente. Ejemplos de grupos alcoxi inferior son por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, preferiblemente metoxi y etoxi y más preferible los grupos específicamente ejemplificados aquí.

El término "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo-C1-7" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está sustituido por un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxialcoxi inferior son hidroximetoxi e hidroxietoxi, pero también grupos alquilo inferior portadores de más de un grupo hidroxilo como 2,3-dihidroxipropan-1-ilo.

El término "alcoxialquilo inferior" o "alcoxi C1-7-alquilo-C1-7" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está sustituido por un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente. Entre los grupos alcoxialquilo inferior preferibles están metoximetilo, metoxietilo y etoximetilo.

El término “alcoxialcoxi inferior” o “alcoxi C1-7-alcoxi C1-7” se refiere a grupos alcoxi inferior como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está sustituido por un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente. Entre los grupos alcoxialcoxi inferior preferibles están 2-metoxi-etoxi y 3-metoxi-propoxi.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferibles flúor, cloro y bromo.

El término “halógenoalquilo inferior” o “halógeno-alquilo-C1-7” se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está sustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor o cloro, más preferiblemente flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferibles están trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferible trifluorometilo.

El término “halógenoalcoxi inferior” o “halógeno-alcoxi C1-7” se refiere a grupos alcoxi inferior como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está sustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor o cloro, más preferiblemente flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferibles están trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferible trifluorometoxi.

El término “hidroxialcoxi inferior” o “hidroxi-alcoxi C1-7” se refiere a grupos alcoxi inferior como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está sustituido por un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxialcoxi inferior son hidroximetoxi o hidroxietoxi.

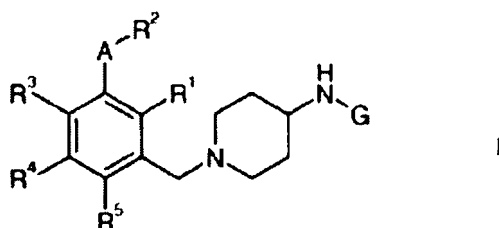
El término “alquilsulfonilo inferior” o “alquilsulfonilo-C1-7” se refiere al grupo $-S(O)_2-R'$, en el que R' es un grupo alquilo inferior como se ha definido aquí. Ejemplos de grupos alquilsulfonilo inferior son metilsulfonilo o etilsulfonilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera. Las sales se forman con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico y ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido *N*-acetilcisteína y similares. Además estas sales pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que aparecen de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicos, como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, *N*-etilpiperidina, piperidina, resinas de polimina y similares. El compuesto de fórmula I también puede estar presente en forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferibles de los compuestos de fórmula I son las sales de clorhidrato.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser solvatados, por ejemplo, hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar por ejemplo como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El término “sales farmacéuticamente aceptables” también incluye solvatos fisiológicamente aceptables.

Los “Isómeros” son compuestos que presentan la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de enlaces de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares el uno del otro se denominan “diastereoisómeros”, y los estereoisómeros que no son imágenes especulares superimponibles se denominan “enantiómeros”, o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un “centro quiral”.

En detalle, la presente invención está relacionada con compuestos de la fórmula general I



en el que

A es -O- o -NH-;

5 R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C1-7 y halógeno;

R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C2-7, alquénilo-C2-7, halógeno-alquilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, y bencilo, o, en el caso de que R3 y R4 formen un anillo, R2 también pueden ser metilo;

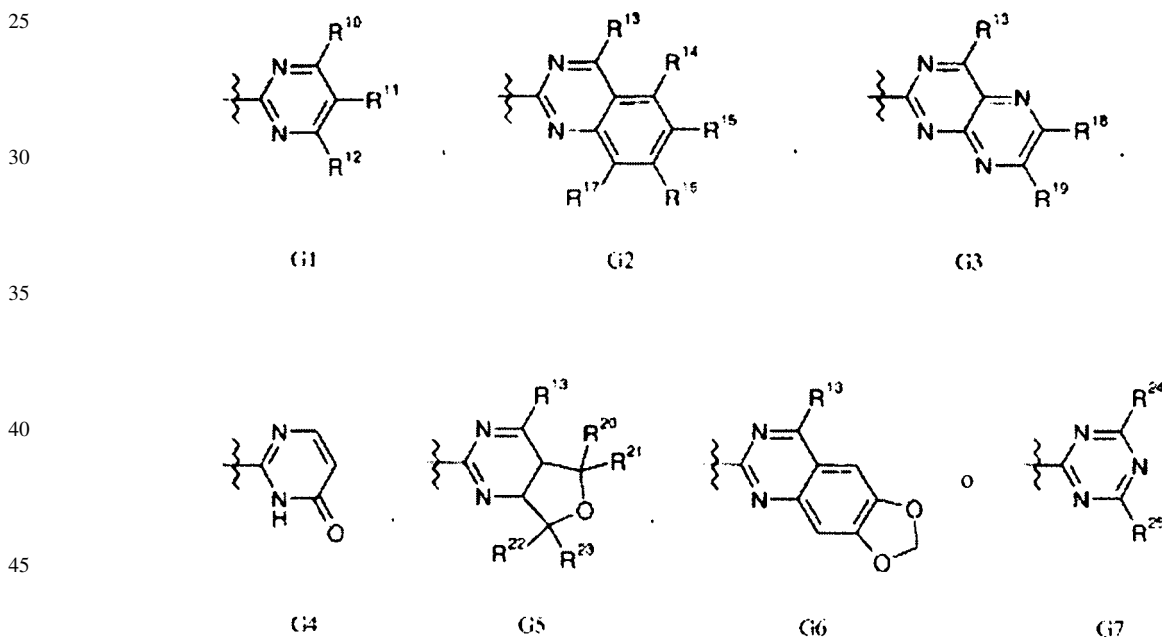
10 R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, hidroxilo, alcoxi C1-7, alquénilo C2-7, hidroxilo-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, -O-cicloalquilo-C3-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -C(O)OR6, en el que R6 es alquilo C1-7, -NH-C(O)-R7, en el que R7 es alquilo C1-7, -S(O)-R8, en el que R8 es alquilo C1-7, -O-SO2-R9, en el que R9 es alquilo C1-7, fenilo sustituido por halógeno, amino y pirrólo;

15 R4 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C1-7, amino, nitro, hidroxilo-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, y -O-bencilo;

o R3 y R4 están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R3 y R4 juntos son -CH=CH-CH=CH- o -O-C(CH3)2-CH=CH-;

20 R5 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-7 y alcoxi C1-7-alcoxi C1-7;

G se selecciona de entre los grupos



50 en los que

R10 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR26, en el que R26 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, -C(O)OR27, en el que R27 es alquilo C1-7, tiazolilo, tienilo, y azetidínilo, o, en el caso de que R11 es ciano, R10 también pueden ser amino;

60 R11 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, ciano, nitro, -COOH, -CONHR28, en el que R28 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno y halógeno-alcoxi C1-7, -OR30, en el que R30 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidroxilo-alquilo C1-7, ciano-alquilo C1-7, Alquil sulfonilo-C1-7 y -CH2-CONH2, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOH y -CONH2, y piridilo;

65 R12 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOR28, en el que R28 es hidrógeno o alquilo C1-7, y hidroxilo-C1-7-alquilamino;

R13 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo-C1-7 y -COOH, -OR19, en el que R19 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo;

R14, R15, R16 y R17 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, hidroxilo, y alcoxi C1-7;

R18 y R19 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R20, R21, R22 y R23 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R24 y R25 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, tiomorfolinilo y -NHR31, en el que R31 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, hidroxilo-alquilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo-C1-7 y -CH₂-COOR32, en el que R32 es hidrógeno o C1-7-alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferibles de fórmula I de la presente invención son también aquellos, en los que A es O.

También son preferibles los compuestos de fórmula I, en los que A es NH.

Además, son preferibles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, en los que R1 es hidrógeno o halógeno.

También son preferibles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, en los que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C2-7, alqueno-C2-7, halógeno-alquilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7 y bencilo. Especialmente preferibles son aquellos compuestos de fórmula I, en los que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en etilo, propilo, isopropilo, alilo, 2-fluoroetilo, metoximetilo, butilo, isobutilo y bencilo, siendo los más preferibles aquellos compuestos, en los que R2 es etilo o isopropilo.

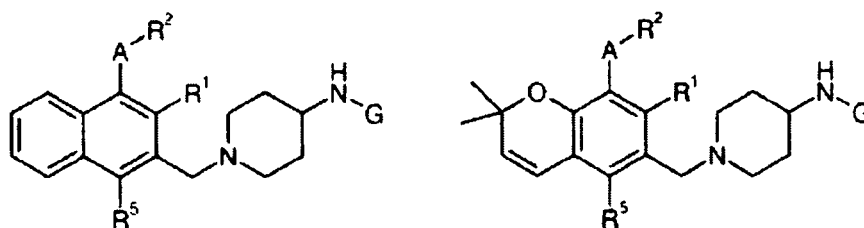
Otros compuestos preferibles de fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos, en los que R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, hidroxilo, alcoxi C1-7, alqueno-C2-7, hidroxilo-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, -O-ciclo-alquilo-C3-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -C(O)OR6, en el que R6 es alquilo C1-7, -NH-C(O)-R7, en el que R7 es alquilo C1-7, -S(O)-R8, en el que R8 es alquilo C1-7, -O-SO₂-R9, en el que R9 es alquilo C1-7, amino y pirrolilo. Más preferibles son aquellos compuestos de fórmula I, en los que R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C1-7 y halógeno, siendo especialmente preferibles aquellos compuestos, en los que R3 es halógeno. Más preferiblemente, R3 es cloro.

También son preferibles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, en los que R3 es fenilo sustituido por halógeno. Más preferiblemente, R3 es 4-fluorofenilo.

Además, son preferibles los compuestos de fórmula I de la presente invención, en los que R4 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C1-7, nitro, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, y -O-bencilo.

Otro grupo de compuestos preferibles de fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos, en los que R3 y R4 están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R3 y R4 juntos son -CH=CH-CH=CH- o -O-C(CH₃)₂-CH=CH-.

Estos son compuestos de las fórmulas Ia o Ib, respectivamente:



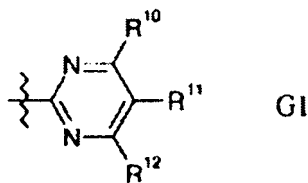
Ia

Ib

ES 2 326 930 T3

Además, son preferibles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, en los que R5 es hidrógeno.

Especialmente preferibles son los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, en los que G es



y en el que

R10 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-C1-7-alquilo y -COOH, -OR26, en el que R26 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, -C(O)OR27, en el que R27 es alquilo C1-7, tiazolilo, tienilo, y azetidínilo, o en el caso de que R11 sea ciano, R10 también pueden ser amino;

R11 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, ciano, nitro, -COOH, -CONHR28, en el que R28 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno y halógeno-alcoxi C1-7, -OR30, en el que R30 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo C1-7, cianoalquilo C1-7, alquilsulfonilo-C1-7 y -CH2-CONH2, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOH y -CONH2, y piridilo;

R12 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOR28, en el que R28 es hidrógeno o alquilo C1-7, y hidroxi-C1-7-alquilamino.

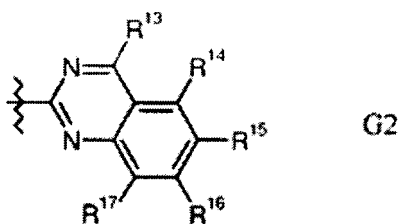
Dentro de este grupo, aquellos compuestos de fórmula I son preferibles, en los que

R10 es hidrógeno o alquilo C1-7;

R11 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, -COOH, -CONH2, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOH y -CONH2, y piridilo;

y R12 es hidrógeno o alquilo-C1-7.

Otro grupo de compuestos preferibles de fórmula I de acuerdo con la invención son aquellos, en los que G es



y en los que

R13 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR29, en el que R29 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo;

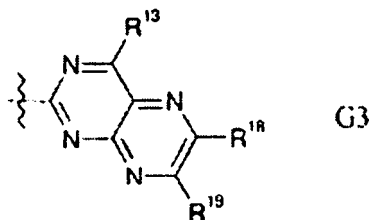
y R14, R15, R16 y R17 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, hidroxi, y alcoxi C1-7.

ES 2 326 930 T3

Dentro de este grupo, son preferibles aquellos compuestos, en los que R15 y R16 son alcoxi C1-7.

También son preferibles aquellos compuestos de fórmula I, en los que R13 es piperidinilo o morfolinilo.

Otro grupo de compuestos preferibles de fórmula I de acuerdo con la invención son aquellos, en los que G es

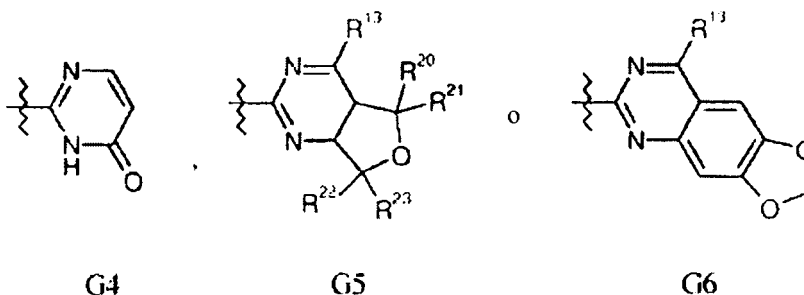


y en los que

R13 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR29, en el que R29 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo; y

R18 y R19 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7.

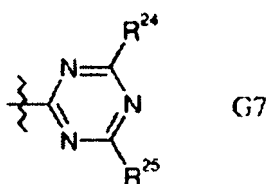
También son preferibles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, en los que G es un grupo seleccionado entre



y en los que R13 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR29, en el que R29 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo; y

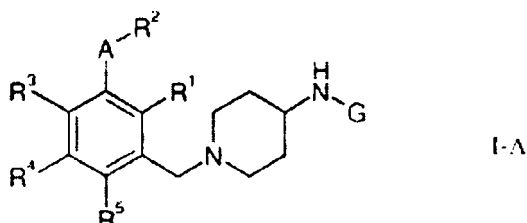
R20, R21, R22 y R23 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7.

Otro grupo de compuestos preferibles son aquellos, en los que G es



y en los que R24 y R25 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, tiomorfolinilo y -NHR31, en el que R31 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, hidroxialquilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7 y -CH2-COOR32, en el que R32 es hidrógeno o alquilo C1-7. Más preferiblemente, R24 y R25 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7 y alcoxi C1-7.

Además, son preferibles los compuestos de fórmula I con la fórmula



en la que

A es -O- o -NH-;

R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C1-7 y halógeno;

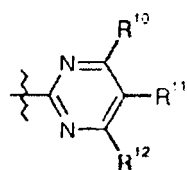
R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C2-7, alqueno-C2-7, halógeno-alquilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, y bencilo, o, en el caso de que R3 y R4 formen un anillo, R2 también pueden ser metilo;

R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, hidroxialcoxi C1-7, alquenoalcoxi C2-7, hidroxialcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, -O-cicloalquilo-C3-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -C(O)OR6, en el que R6 es alquilo C1-7, -NH-C(O)-R7, en el que R7 es alquilo C1-7, -S(O)-R8, en el que R8 es alquilo C1-7, -O-SO2-R9, en el que R9 es alquilo C1-7, amino y pirrolilo;

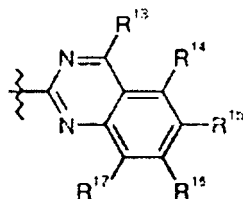
R4 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxialcoxi C1-7, amino, nitro, hidroxialcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, y -O-bencilo; o R3 y R4 están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R3 y R4 juntos son -CH=CH-CH=CH- o -O-C(CH3)2-CH=CH-;

R5 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-7 y alcoxi C1-7-alcoxi C1-7;

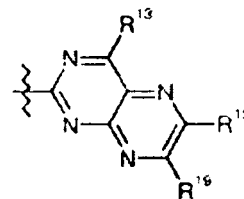
G se selecciona de entre los grupos



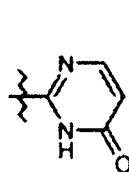
G1



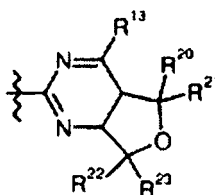
G2



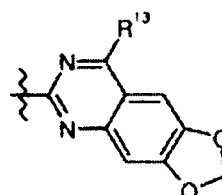
G3



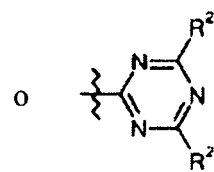
G4



G5



G6



G7

en los que

R10 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR16, en el que R16 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, -C(O)OR27, en el que R27 es alquilo C1-7, tiazolilo, tienilo, y azetidino, o, en el caso de que R11 es ciano, R10 también puede ser amino;

R11 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, ciano, nitro, -COOH, -CONHR28, en el que R28 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno y halógeno-alcoxi C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOH y -CONH2, y piridilo;

R12 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOR28, en el que R28 es hidrógeno o alquilo C1-7, y hidroxi-C1-7-alquilamino;

R13 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en C1-7-alquilo, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR19, en el que R19 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo;

R14, R15, R16 y R17 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, hidroxi, y alcoxi C1-7;

R18 y R19 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R20, R21, R22 y R23 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R24 y R25 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7 y alcoxi C1-7;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de compuestos preferibles de fórmula I son los siguientes:

4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-amina,

6-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il)-amina,

7-cloro-*N*2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-quinazolina-2,4-diamina,

(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

*N*2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-6-metil-quinazolina-2,4-diamina,

[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-propil-pirimidin-2-il)-amina,

(5-bromo-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

*N*2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-quinazolina-2,4-diamina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-tiazol-2-il-quinazolin-2-il)-amina,

ES 2 326 930 T3

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-piridin-2-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5,6,7-trimetoxi-4-fenil-quinazolin-2-il)-amina,
 5 (4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 4-amino-2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina,
 10 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metil-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 15 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina,
 6-cloro-*N*²-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-*N*⁴-isopropil-pirimidina-2,4-diamina,
 (4-azetidin-1-il-6-cloro-pirimidin-2-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 20 *N*²-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-quinazolina-2,4-diamina,
 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-quinazolin-4-ol,
 25 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 30 [1-1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 2-etoxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 35 [1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 {1-[3-etoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 metanosulfonato de 2-etoxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenilo,
 40 [1-(3,4-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 (5-etil-pirimidin-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 45 (5-etil-pirimidin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 (5-etil-pirimidin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 50 [1-(3-benciloxi-5-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 55 2,6-dietoxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-benzoato de etilo,
 [1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-2-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,
 60 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 65 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
 4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,

ES 2 326 930 T3

(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 5 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
 10 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 15 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
 20 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,
 25 (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(2-fenil-1*H*-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 30 {1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-pirimidin-2-il-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 35 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 40 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 45 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 [1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,
 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 50 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 55 2-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 60 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 65 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina,

ES 2 326 930 T3

2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol,
 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol,
 5 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol,
 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol,
 ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico,
 10 ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico,
 ácido 2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico,
 15 ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico,
 (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 20 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina,
 4-[4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
 (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 25 metanosulfonato de 4-[4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenilo,
 (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 30 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina,
 35 (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina,
 3-(4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil)-5-isopropoxi-fenol,
 40 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina,
 45 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina,
 (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina,
 50 (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-5-nitro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 55 [1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-amina,
 2-etoxi-4-[4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 60 {1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-
 amina,
 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-amina,
 65 [1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-
 2-il)-amina,

ES 2 326 930 T3

[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-amina,
 3-isopropoxi-5-[4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 5 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-ami-
 na,
 10 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 15 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 20 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-{ 1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-ilamino }-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-{ 1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino }-pirimidina-5-carbonitrilo,
 25 2-[1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 30 4-amino-2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(3-hidroxi-5-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 35 4-amino-2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 40 4-amino-2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 45 4-amino-2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 4-amino-2-[1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 50 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 55 2-etoxi-4-[4-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 60 [1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 { 1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il }-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 { 1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il }-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 65 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

ES 2 326 930 T3

[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 3-isopropoxi-5-[4-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 5 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 10 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 15 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(2-fenil-1*H*-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 20 [1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 25 2-etoxi-4-{4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenol,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 30 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 35 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 40 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 2-etoxi-4-[4-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 45 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 50 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 55 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida,
 60 4-{2-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida,
 4-{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida,
 65 4-{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida,
 4-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida,

ES 2 326 930 T3

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-trifluorometox-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-trifluorometox-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-trifluorometox-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-trifluorometox-fenil)-amida del ácido 2-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino}-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-trifluorometox-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-trifluorometox-fenil)-amida del ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-trifluorometox-fenil)-amida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-trifluorometox-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,

[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetoxi-quinazolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetoxi-quinazolin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetoxi-quinazolin-2-il)-amina,

N⁶-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolina-6,8-diamina,

ES 2 326 930 T3

[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,
 5 2-etoxi-4-{4-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenol,
 {1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,
 [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 10 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,
N-(2,6-dietoxi-4-{4-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-acetamida,
 15 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,
 [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-1-(3,5-dietoxi-4-yodo-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 20 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina,
 [6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 25 (6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 30 (6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 35 (6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 2-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenoxi}-etanol,
 (6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 40 (6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-il}-amina,
 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 45 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 (6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 50 2-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-5-fluoro-fenoxi}-etanol,
 (6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-ami-
 na,
 55 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 60 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 65 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

ES 2 326 930 T3

(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 5 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 10 (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 15 4-[4-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
 (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 20 (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-il}-amina,
 25 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 30 (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-ami-
 na,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 35 3-[4-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxi-fenol,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 40 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 45 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 50 (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-[1-(2-fenil-1*H*-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-fenil-pteridin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-fenil-pteridin-2-il)-amina,
 55 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-fenil-pteridin-2-il)-amina,
 (4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 60 (4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 [1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 65 (4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,

ES 2 326 930 T3

[1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 5 (4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 (4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-{1-[5-etoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 10 [1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 15 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5] triazin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 20 4-[4-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 25 2-{4-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-etanol,
 2-{4-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-etanol,
 2-{4-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-etanol,
 30 *N*-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-*N'*-(2-metoxi-etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina,
N-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-*N'*-(2-metoxi-etil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina,
 35 *N*-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-*N'*-(2-metoxi-etil)-[1,3,5] triazina-2,4-dia-
 mina,
N-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-*N'*-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina,
 40 *N*-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-*N'*-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina,
N-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-*N'*-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina,
 45 {4-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acetato de terc-butilo,
 {4-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acetato de terc-butilo,
 {4-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acetato de
 50 terc-butilo,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina,
 55 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5] triazin-2-il)-amina,
 metanosulfonato de 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilo,
 metanosulfonato de 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilo,
 60 metanosulfonato de 2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-ilo,
 {2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi}-acetonitrilo,
 65 {2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi}-acetonitrilo,
 {2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi}-acetonitrilo,

ES 2 326 930 T3

3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi}-propano-1,2-diol,

3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi}-propano-1,2-diol,

3-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi}-propan-1-ol,

3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi}-propan-1-ol,

2-{2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi}-acetamida,

2-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi}-acetamida,

ácido {4-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético,

ácido {4-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético,

ácido {4-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Especialmente preferibles son los siguientes compuestos de fórmula I de la presente invención:

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico,

ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico,

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,

[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,

4-{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,

[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I individualmente constituyen realizaciones preferibles de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en la forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópti-

camente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo mediante resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente quirál o eluyente). La invención comprende todas estas formas.

Se apreciará, que los compuestos de la fórmula general I en esta invención pueden derivarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de la reconversión al compuesto parental *in vivo*. También están dentro del alcance de esta invención, los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general I *in vivo*.

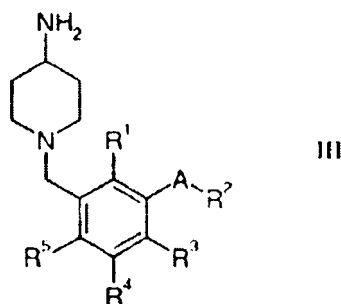
Otro aspecto de la presente invención es el proceso para la fabricación de compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente, cuyo proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

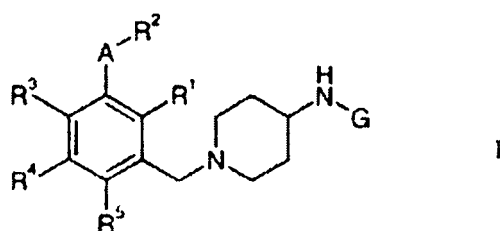
G-X

II

en el que G es como se ha definido aquí anteriormente y X es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula

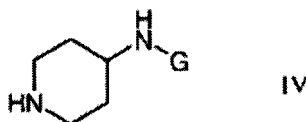


en el que A y R1 a R5 son como se ha definido aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula

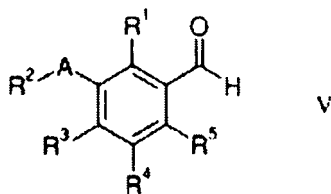


y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable; o, alternatively,

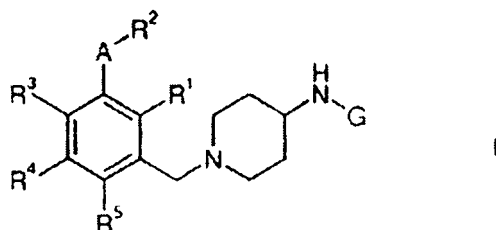
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



en el que G es como se ha definido aquí anteriormente, con un aldehído de fórmula



en el que A y R1 a R5 son como se ha definido aquí anteriormente, empleando un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula



y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

La invención está relacionada además con compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente, cuando se fabrican de acuerdo con un proceso como se ha definido anteriormente.

Los agentes reductores adecuados se seleccionan preferiblemente de entre el grupo que consiste en complejo piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ y NaCNBH₃. La reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones ácidas utilizando un ácido como el ácido acético o ácido fórmico o un ácido de Lewis (por ejemplo, Ti(*i*PrO)₄, ZnCl₂) o bajo condiciones básicas (sin aditivos) en un solvente adecuado como diclorometano, dicloroetano o etanol (o mezclas de los mismos) a temperatura ambiente o elevada utilizando calor convencional o calor mediante radiación por microondas.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores SST subtipo 5.

“Las enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores SST subtipo 5” son enfermedades como diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus de tipo II, alteración de la glucosa en ayunas, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas micro y macrovasculares, diabetes mellitus posttrasplante en pacientes con diabetes mellitus de tipo I, diabetes gestacional, obesidad, enfermedades inflamatorias del intestino como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, mala absorción, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y otros trastornos de la piel e inmunodeficiencias. Las complicaciones diabéticas microvasculares incluye nefropatía diabética y retinopatía diabética, mientras que las complicaciones diabéticas macrovasculares asociadas con la diabetes conducen aun aumento del riesgo de infarto de miocardio, apoplejía y amputaciones de extremidades.

Es preferible el uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus de tipo II, alteración de la glucosa en ayunas o tolerancia anormal a la glucosa.

La invención por lo tanto también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido antes y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención está relacionada con compuestos como se ha definido antes para su uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores SST subtipo 5.

En otra realización, la invención está relacionada con un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores SST subtipo 5, dicho método comprende la administración de un compuesto de fórmula I a un humano o animal. El método para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus de tipo II, alteración de la glucosa en ayunas o tolerancia anormal a la glucosa, es lo más preferible.

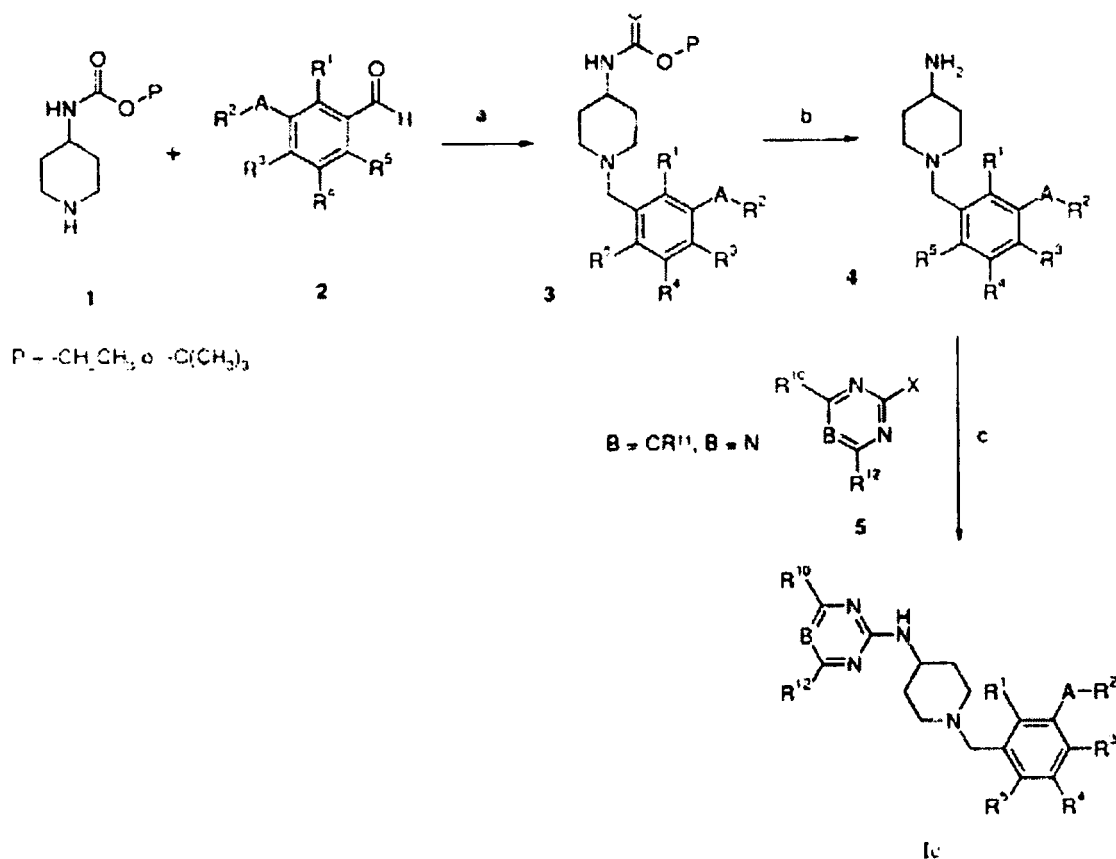
La invención está relacionada además con el uso de compuestos como se ha definido antes para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores SST subtipo 5.

Además, la invención está relacionada con el uso de compuestos como se ha definido antes para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores SST subtipo 5. Ejemplos preferibles de dichas enfermedades son la diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus de tipo II, alteración de la glucosa en ayunas o tolerancia anormal a la glucosa.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante los métodos que se proporcionan a continuación, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son reacciones estándar y son conocidas por un experto en la materia. Los materiales de partida están también disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante métodos análogos a los métodos que se proporcionan a continuación, mediante métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la materia.

La síntesis de compuestos de fórmula general I, particularmente compuestos de acuerdo con fórmula Ic pueden lograrse de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 1



La *N*-alquilación reductiva de piperidinas protegidas adecuadamente (para grupos protectores véase Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª Edición, 1999, Wiley-Interscience) de fórmula 1 con aldehídos 2 en presencia de un agente reductor como complejo piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ o NaCNBH₃ bajo condiciones ácidas (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico), mediante el uso de un ácido de Lewis (por ejemplo, Ti(*i*PrO)₄, ZnCl₂) o bajo condiciones tamponadas, por ejemplo, en presencia de ácido acético y una amina terciaria como *N*-etil diisopropilamina o trietilamina en un solvente adecuado como diclorometano, dicloroetano, etanol o isopropanol (o mezclas de los mismos) a temperatura ambiente o elevada utilizando calor convencional o calor mediante radiación por microondas proporcionando piperidinas de fórmula general 3 (Esquema 1, paso a). Las piperidinas de fórmula 1 pueden utilizarse por lo tanto como una sal, por ejemplo, sal de clorhidrato o bromhidrato, o como la correspondiente amina libre. El grupo protector alquiloxicarbonilo presente en los compuestos 3 puede eliminarse, utilizando

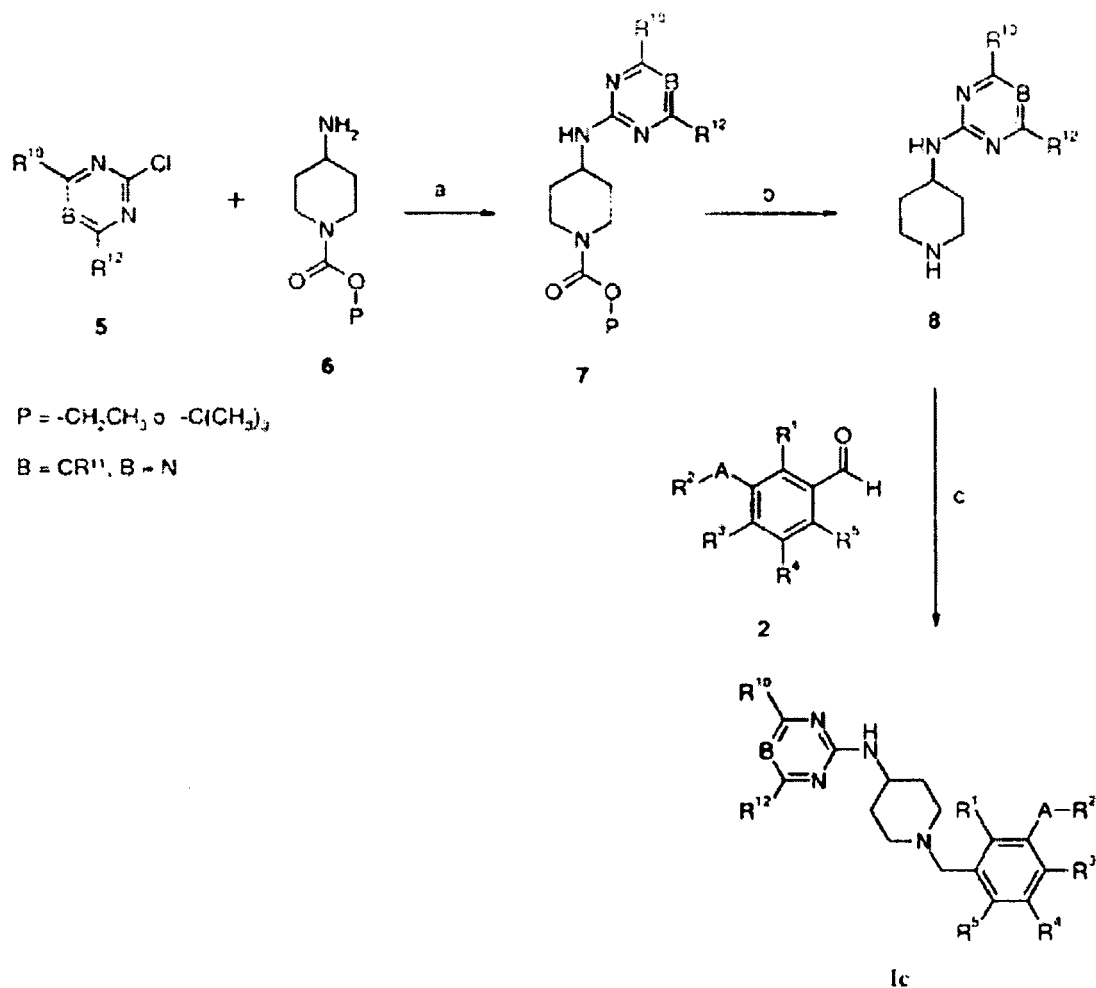
por ejemplo, bromuro de hidrógeno acuoso al 48% o ácido clorhídrico acuoso al 37% como reactivo preferiblemente a temperaturas elevadas para eliminar un carbamato de etilo o utilizando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un solvente como diclorometano, dioxano o THF preferiblemente a temperatura ambiente para eliminar un grupo protector *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) (véase Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª Edición, 1999, Wiley-Interscience), proporcionando 4-amino-piperidinas de fórmula 4 (Esquema 1, paso b).

Los compuestos diana de fórmula I pueden sintetizarse mediante reacción de sustitución nucleofílica de 4-amino-piperidinas de fórmula 4 y una serie de pirimidinas, quinazolininas, pteridinas o triazinas con la estructura general 5 a temperatura ambiente o elevada (Esquema 1, paso c), en el que X es un grupo saliente adecuado como flúor, cloro, bromo o metil sulfona. Por lo que el calor puede lograrse de forma convencional o mediante radiación por microondas utilizando un aparato de radiación por microondas adecuado. Además la reacción puede realizarse en presencia o ausencia de solvente (normalmente un solvente aprótico polar como DMF (N,N-dimetilformamida), DMAc (dimetilacetamida), NMP (N-metilpirrolidona), etilenglicol, acetonitrilo o THF) y en presencia o ausencia de una base amina terciaria como trietilamina, N-etil diisopropilamina o piridina y en presencia o ausencia de bromuro de cobre (I) o yoduro de cobre (I). Para poder aumentar la tasa de conversión, se puede aplicar calor, por lo que puede emplearse calor convencional o calor asistido por microondas. Los materiales de partida y algunos de los intermediarios con la estructura general 5 (por ejemplo, 2-cloro-pirimidinas, 2-cloro-quinazolininas, 2-cloro-pteridinas o 2-cloro-triazinas) son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante numerosos métodos utilizando procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la materia. Las 4-amino piperidinas de fórmula 4 pueden utilizarse por lo tanto como una sal, por ejemplo, sal de clorhidrato o bromhidrato, o como la correspondiente amina libre. Alternativamente la reacción de desplazamiento nucleofílico puede realizarse bajo condiciones básicas utilizando K₂CO₃, KOH, NaOH, KO^{*tert*}-Bu o en particular utilizando NaH. Si la reacción de acoplamiento se realiza con 2,4-dihalo-pirimidinas o 2,4-dihalo-quinazolininas, preferentemente con 2,4-dicloro-pirimidinas, pueden obtenerse los productos de acoplamiento regioisoméricos, que pueden separarse mediante métodos cromatográficos convencionales. En los casos en los que la sustitución nucleofílica proporciona productos regioisoméricos, la regioquímica de las estructuras diana I se establece sin ambigüedad mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear utilizando diferencia 1D-NOE, 2D-NOESY y/o experimentos ¹³C/¹H MBC. En algunos casos el espectro ¹H RMN revela la presencia de estructuras tautoméricas a temperatura ambiente (ta).

Alternativamente las estructuras diana I pueden lograrse utilizando reacciones de aminación catalizadas con Pd(0) de 2-halo pirimidinas de fórmula 5 con 4-amino-piperidinas 4 (por ejemplo, acoplamiento de Buchwald-Hartwig; véase (a) J. P. Wolfe, S. Wagaw y S. L. Buchwald J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215-7216; (b) J. P. Wolfe y S. L. Buchwald Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6359-6362; (c) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux y S. L. Buchwald Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805-818; (d) B. H. Yang y S. L. Buchwald J. Organomet. Chem. 1999, 576, 125-146; (e) J. F. Hartwig Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2046-2067). Por lo tanto los heterociclos halo-sustituídos 5 reaccionan con aminas 4 bajo una atmósfera inerte como argón o nitrógeno en presencia de un catalizador de paladio como tris (diben-cilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃) o acetato de paladio (II) (Pd(COOCH₃)₂), un ligando de fosfina como trifenilfosfina, *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (*rac*-BINAP) o (R)-(-)-1-[(S)-2-(d ciclohexil-fosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (Josifos; véase Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli y J. F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1371-1375) y una base como Cs₂CO₃ o KO^{*tert*}-Bu en un solvente como tolueno, etanol o agua o mezclas de los mismos (Esquema 1, paso c). Dicha reacción de formación C-N puede realizarse a temperatura ambiente o temperaturas elevadas, en las que puede lograrse el calor de forma convencional o mediante radiación por microondas (véase también Complejos de Paladio (0) en Organic Chemistry, en Organometallics in Synthesis (Ed. M. Schlosser), capítulo 4, 2ª Edición, 2002, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK).

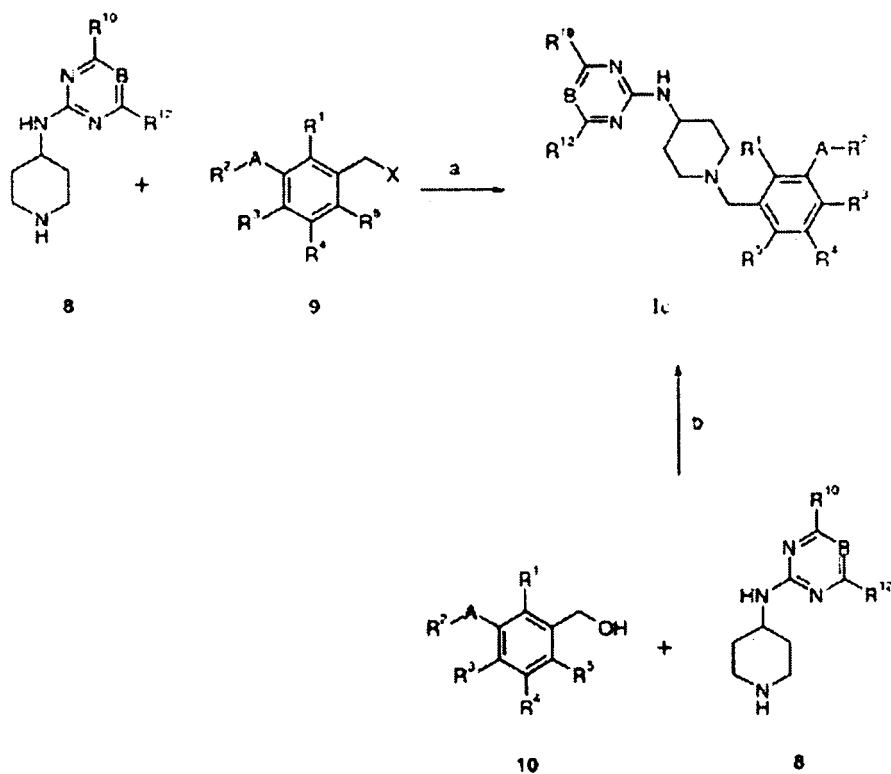
Las estructuras diana de fórmula I también pueden lograrse utilizando una secuencia de reacción invertida, es decir acoplando primero los heterociclos halo-sustituídos 5 con amina protegida con alquilo xycarbonilo 6 (Esquema 2, paso a) proporcionando el intermediario 7. Los intermediarios 7 pueden procesarse como tales, u opcionalmente, cualquiera de los sustituyentes R¹⁰, R¹¹ o R¹² puede intercambiarse, modificarse, extenderse o eliminarse mediante métodos bien conocidos en la materia y descritos en más detalle en los ejemplos. El (los) grupo(s) de protección de piperidinas 7 se eliminan entonces proporcionando las aminas secundarias 8 (Esquema 2, paso b), que experimentan una N-alquilación reductiva en las estructuras diana I (Esquema 2, paso c). Por contra a la estrategia resaltada en el Esquema 1 en la que el punto de diversificación es la porción heteroarilo, esta ruta sintética es de interés particular si la variación de la porción bencilo se proporciona de forma rápida y paralela.

Esquema 2



Los compuestos diana de fórmula I pueden también sintetizarse mediante alquilación directa de las piperidinas 8 con haluros adecuados, mesilatos, tosilatos o alcoholes que contienen cualquier otro grupo saliente adecuado con la estructura 9 en un solvente como *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano o acetona a temperatura ambiente o elevada utilizando calor convencional o calor mediante radiación por microondas con la adición de una base adecuada de amina terciaria (por ejemplo, trietilamina, *N*-etil diisopropilamina) o una base inorgánica (por ejemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃; Esquema 3, paso a) o mediante reacciones análogas de alquilación. Alternativamente las estructuras diana de fórmula I pueden ser accesibles mediante la reacción de *Mitsunobu* aplicando alcoholes 10 activados mediante una mezcla de trietilfosfina y dietil- o di-*terc*-butil-azadicarboxilato (Esquema 3, paso b).

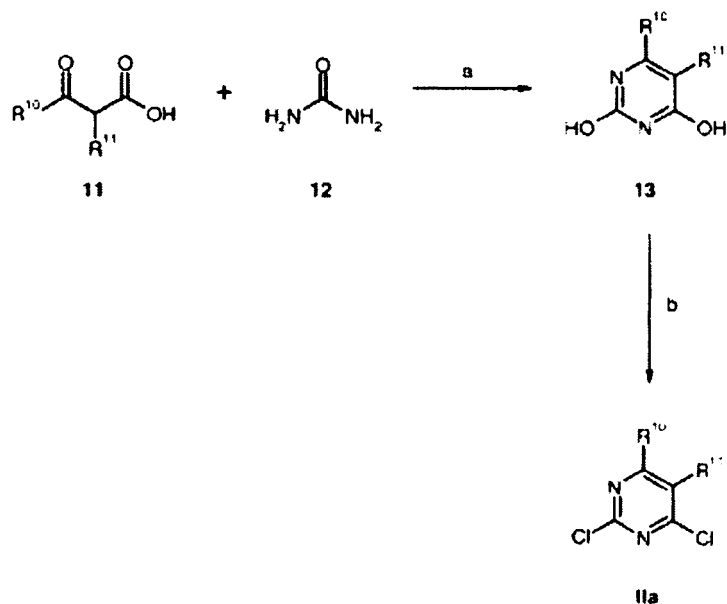
Esquema 3



Síntesis de intermediarios de pirimidina y quinazolina

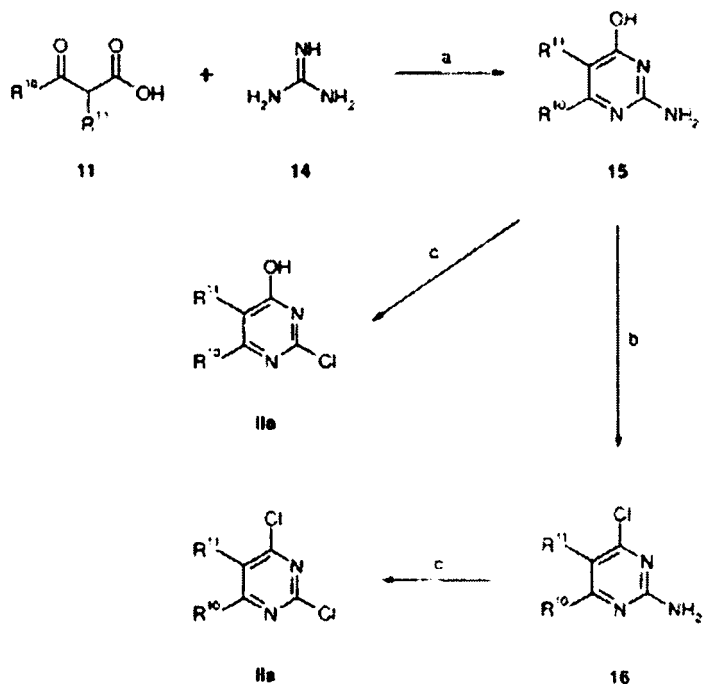
Los materiales de partida de fórmula general IIa están disponible comercialmente, se conocen por la literatura o pueden obtenerse aplicando los métodos clásicos de síntesis de pirimidina y la posterior conversión del grupo funcional como mediante condensación de ácidos β -ceto carboxílicos 11 (ésteres malónicos) con urea (12) como se ilustra en el paso a del Esquema 4 (por ejemplo, véase Y.-Z. Kim, J.-C. Lim, J.-H. Yeo, C.-S. Bang, W.-S. Kim, S.-S. Kim, Y.-M. Woo, D.-H. Yang, H. Oh y K. Nahm J. Med. Chem. 1994, 37, 3828-3833). La halogenación de los intermediarios de pirimidina 13 para proporcionar compuestos de fórmula general IIa pueden conseguirse sometiendo a reflujo POCl_3 o $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$ (Esquema 4, paso b; véase también H. Krauch y W. Kunz, Reaktionen der organischen Chemie, 6., neubearbeitete Auflage, 1997, Hütig GmbH, Heidelberg, Alemania). Los correspondientes derivados de bromo de IIa son accesibles cuando se utiliza POBr_3 en lugar de POCl_3 como agente de halogenación. Además, el paso de halogenación puede realizarse en presencia o ausencia de cantidades catalíticas de *N,N*-dimetilnilina. Todas estas reacciones son operaciones estándar y pueden llevarse a cabo bajo condiciones que son normales para dichas reacciones y que son familiares para el experto en la materia.

Esquema 4



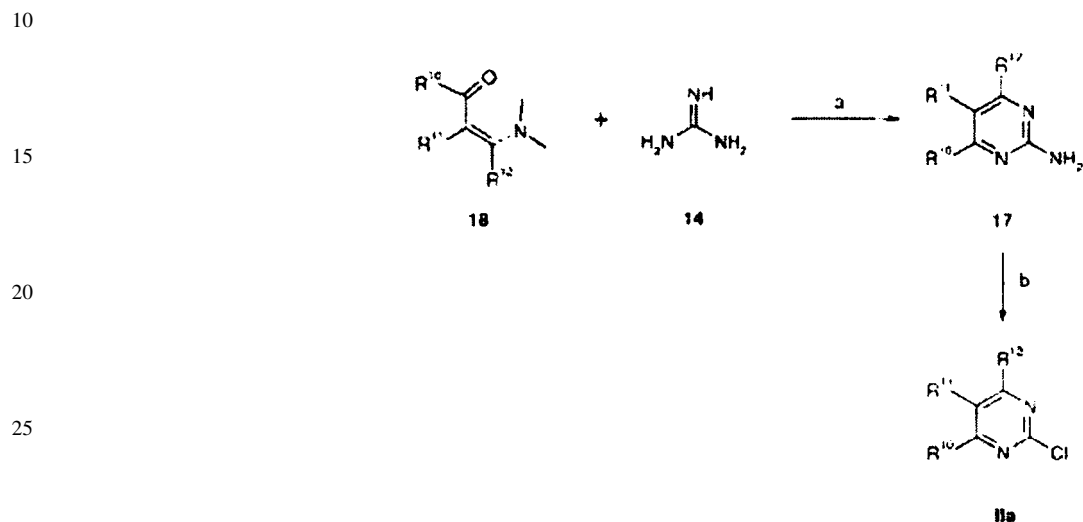
Alternativamente, la preparación de las estructuras diana IIa puede lograrse mediante la condensación de ácidos β -ceto carboxílicos 11 (ésteres malónicos) con guanidina (14) proporcionando 2-amino pirimidinas 15 (síntesis d Traube; véase A. R. Katritzky y T. I. Yousaf Canad. J. Chem. 1986, 64, 2087-2093; Esquema 5, paso a). El grupo 4-hidroxi en las pirimidinas 15 puede convertirse en cloruro utilizando condiciones de halogenación estándar como reflujo de POCl₃ o PCl₃/PCl₅ (Esquema 5, paso b). El grupo 2-amino en las pirimidinas 16 puede transformarse entonces en cloruro utilizando condiciones reacción estándar de Sandmeyer como diazotización con nitrito sódico en presencia de ácido clorhídrico a temperaturas inferiores preferentemente entre -10°C y 10°C proporcionando 2,4-dicloro-pirimidinas (Esquema 5, paso c). Alternativamente, la reacción de Sandmeyer puede realizarse directamente sobre pirimidina 15 proporcionando acceso a 2-cloro-4-hidroxi pirimidinas.

Esquema 5



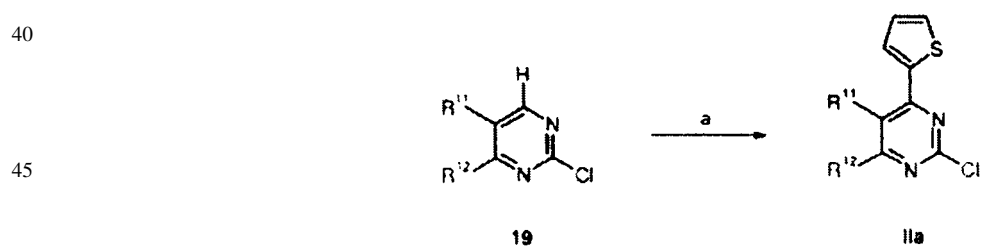
Alternativamente, las 2-amino pirimidinas 17 pueden obtenerse mediante reacción de cierre de anillo de las enamino cetonas 18 (H. H. Wasserman y J. L. Ives J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 7868-7869) con guanidina (15) en presencia de una base como metilato sódico en un solvente como etanol a temperatura ambiente o elevada (Esquema 6, paso a). La conversión del grupo 4-hidroxi en pirimidinas 17 a cloruro puede lograrse utilizando condiciones de halogenación estándar como reflujo de POCl₃ o PCl₃/PCl₅ (Esquema 6, paso b).

Esquema 6



En el caso que R₄ sea 2-tienilo, la litiación regioselectiva en la posición α respecto al nitrógeno con (2-tienil)litio de las pirimidinas 19 en éter dietílico a -30°C seguido por la oxidación con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) produce el producto deseado IIa (Esquema 7, paso a; D. B. Harden, M. J. Mokrosz y L. Strekowski J. Org. Chem. 1988, 53, 4137-4140). El método también está disponible para R₄ = metilo, n-butilo, fenilo, 3-tienilo y similares.

Esquema 7



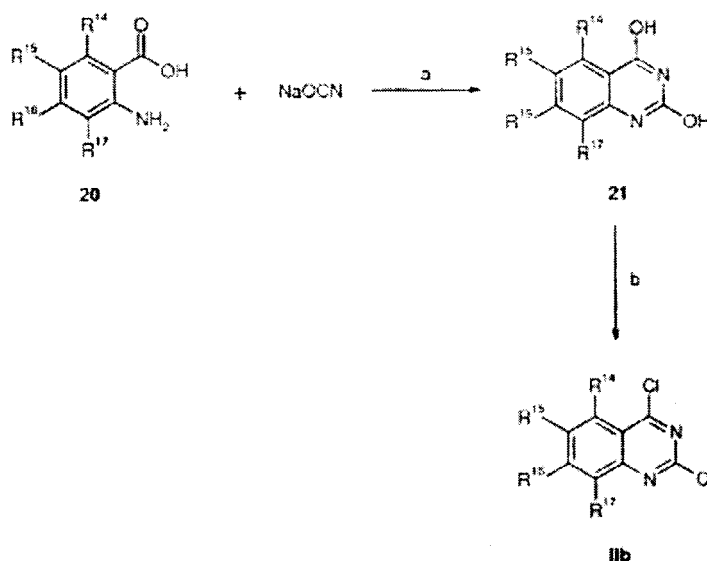
Existen millares de referencias conocidas en la materia que muestran métodos útiles para la preparación de pirimidinas. El lector es referido a (a) D. J. Brown, The Pyrimidines, en The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Ed. A. Weissberger), Volumen 16, 1962, Interscience Publishers, New York; (b) D. J. Brown, The Pyrimidines, in The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Eds. A. Weissberger y E. C. Taylor), Volumen 16, Suplemento I, 1970, Interscience Publishers, New York; (c) D. J. Brown, R. F. Evans, W. B. Cowden y M. D. Fenn, The Pyrimidines, en The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Eds. A. Weissberger y E. C. Taylor), Volumen 16, Suplemento II, 1985, Interscience Publishers, New York; (d) D. J. Brown, The Pyrimidines, en The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Eds. A. Weissberger y E. C. Taylor), Volumen 52, Suplemento I, 1994, Interscience Publishers, New York; (e) L. A. Paquette, Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York (síntesis de uracilo, págs. 313-315; síntesis de pirimidina págs. 313-316); (f) Comprehensive Organic Synthesis (Eds. B. M. Trost y I. Fleming), 1992, Pergamon Press, Oxford, UK.

Otras síntesis de pirimidinas de fórmula IIa se describen en los ejemplos.

Los materiales de partida de la fórmula general IIb están disponibles comercialmente, son conocidas en la bibliografía o pueden obtenerse aplicando los métodos clásicos de síntesis de quinazolina. Una ruta clásica para la síntesis del quinazolin IIb se describe en el Esquema 8. La condensación de ácidos antranílicos 20 y cianato sódico en agua y ácido acético glacial proporciona quinazolina-2,4-dioles 21 (paso a), tras la posterior conversión del grupo funcio-

nal, por ejemplo, el tratamiento a elevadas temperaturas con oxiclورو de fósforo en cloroformo o sin cloroformo y en presencia o ausencia de *N,N*-dimetilánilina como catalizador, proporciona 2,4-dicloro-quinazolinas IIb (paso b). Los dos halógenos en IIb presentan diferente reactividad química, con el cloruro en la posición C2 siendo de forma inherente menos reactivo. Esto permite la sustitución secuencial del primer C4 y el segundo C2 del átomo de cloruro, por ejemplo, mediante reacciones de sustitución nucleofílicas con aminas o alcoholes alifáticos o aromáticos o mediante reacciones de acoplamiento de tipo Suzuki catalizados por Pd(O), Buchwald-Hartwig o Stille, proporcionando acceso a un gran número de intermediarios diferentemente sustituidos de la estructura general IIb. De forma similar esta estrategia sintética puede aplicarse a las 2,4-dicloro-pirimidinas, en la que se observa una diferencia similar en la reactividad de los dos átomos de halógeno. La regioquímica de las estructuras diana IIb puede establecerse de forma ambigua por medio de espectroscopía por resonancia magnética nuclear utilizando diferencia 1D-NOE, 2D-NOESY y/o experimentos $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ MBC.

Esquema 8



La mayoría de las rutas sintéticas indicadas en el Esquema 4 al Esquema 8 son adecuadas para síntesis en solución y en fase sólida (véase J. T. Bork, J. W. Lee y Y.-T. Chang QSAR Comb. Sci. 2004, 23, 245-260).

Otra síntesis de quinazolinas de fórmula IIb se describen en los ejemplos.

Síntesis de intermediarios de aldehído

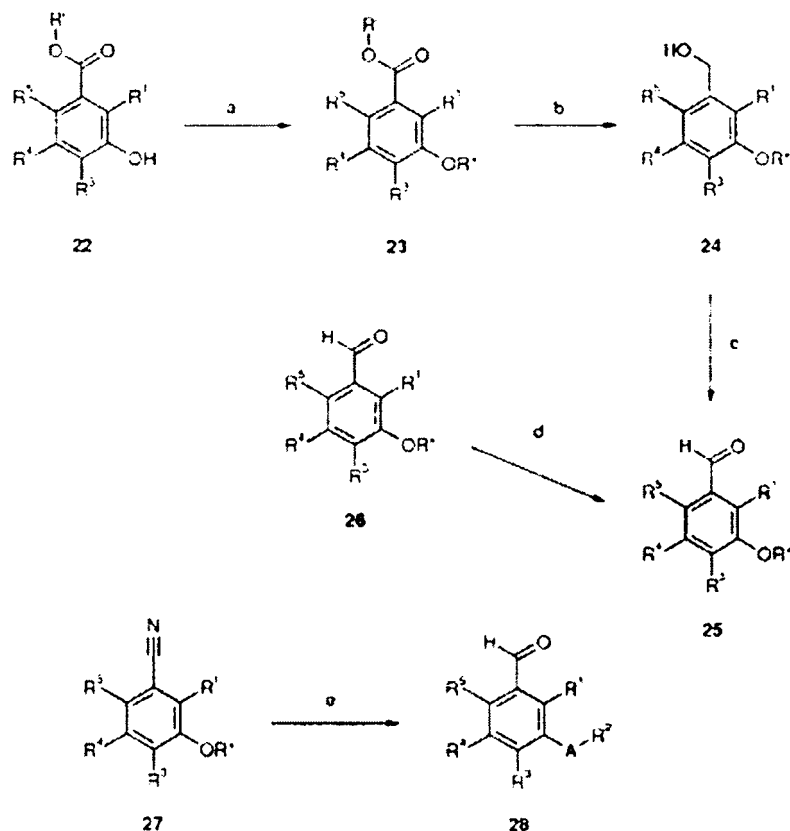
Las parejas necesarias de los aldehídos están disponibles comercialmente o pueden proceder de la alquilación con haluros de alquilo, mesilatos de alquilo, tosilatos de alquilo o alcoholes que contienen cualquier otro grupo saliente adecuado en un solvente polar como DMF o acetona y una base adecuada (por ejemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃) a temperatura ambiente o temperaturas elevadas, mediante reacción con Mitsunobu con alcoholes activados mediante una mezcla de trietilfosfina y dietilazadicarboxilato, o mediante análogos de alquilación de los ésteres fenólicos carboxílicos o ácidos de fórmula 22 (Esquema 9, paso a). La reducción de los ésteres de fórmula 23 mediante un agente reductor adecuado (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio a bajas temperaturas, con LiAlH₄ a temperatura elevada o ambiente) en un solvente como THF proporciona los correspondientes bencilalcoholes de fórmula 24 (Esquema 9, paso b). Estos pueden oxidarse en los aldehídos de fórmula 25, preferiblemente con MnO₂ activado como oxidante en diclorometano (Esquema 9, paso c).

Alternativamente la introducción de una cadena lateral puede lograrse mediante alquilación directa (secuencial para compuestos asimétricos) de los benzaldehídos fenólicos de fórmula 26 proporcionando los compuestos deseados de fórmula 25 directamente (Esquema 9, paso d).

Otra ruta bien establecida hacia la síntesis de bencilaldehídos de fórmula 28 consiste en la reducción de los correspondientes benzonitrilos de fórmula 27 mediante un agente reductor adecuado como hidruro de diisobutilaluminio a bajas temperaturas en un solvente polar no prótico (por ejemplo, THF; Esquema 9, paso e).

La síntesis adicional de aldehídos de fórmula III se describe en los ejemplos.

Esquema 9



Como se describe hasta aquí, se ha encontrado que los compuestos de fórmula I posee actividad farmacéutica, en particular son moduladores de actividad del receptor de somatostatina. Más concretamente, los compuestos de la presente invención se ha encontrado que son antagonistas del receptor de somatostatina subtipo 5 (SSTR5).

Se llevaron a cabo las siguientes pruebas para determinar la actividad de los compuestos de fórmula I.

Se obtuvo de Euroscreen una línea celular CHO transfectada de forma estable con un plásmido que codifica el receptor humano de somatostatina subtipo 5 (Número de acceso al GenBank D 16827). Las células se cultivaron y utilizaron para ensayos de unión y funcionales.

Las membranas de estas células se prepararon mediante sonicación en presencia de inhibidores de proteasa el posterior fraccionamiento por centrifugación. La concentración de proteína en la preparación de membranas se determinó utilizando un equipo comercial (BCAkit, Pierce, USA). Las membranas se almacenaron a -80°C hasta su uso. Tras descongelar, las membranas se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM a pH 7,4, MgCl₂ 5 mM y BSA al 0,20%) y se sometió a una homogenización por rebote.

Para los estudios de unión, se incubaron 0,1 mL de suspensión de membrana, que corresponde a aproximadamente 6×10^{-15} mol de receptor, durante 1 h a temperatura ambiente con rastreador marcado con ¹²⁵I al 0,05 nM (11-Tyr somatostatina-14, Perkin-Elmer) y los compuestos prueba en varias concentraciones o, para la determinación de unión no específica, somatostatina-14 al 0,001 mM no marcada. la incubación se paró mediante filtración a través de filtros de fibra de vidrio GF/B y se lavaron con tampón de lavado en hielo frío (Tris-HCl 50 mM a pH 7,4). La radioactividad unida se midió tras la aplicación de una mezcla de centelleo (Microscint 40) y se expresó como desintegraciones por minuto (dpm).

La concentración de receptor se determinó en un experimento de saturación previo, en el que se incubó una cantidad fija y arbitraria de membranas con un rango de concentración de rastreador radio-marcado. Esto permite estimar el número total de sitios de unión específico por cantidad de proteína (es decir, B_{max}), normalmente entre 1 y 5 pmol/mg.

La concentración del compuesto prueba necesario para obtener la mitad de la máxima inhibición de unión del rastreador radio marcado (CI₅₀) se estimó a partir de una gráfica de concentración versus dpm. La afinidad de unión (K_i) se calculó a partir de la CI₅₀ aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff para sitios de unión únicos.

ES 2 326 930 T3

Para los experimentos funcionales, se incubaron 50000 células en tampón Krebs Ringer HEPES (NaCl 115 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,56 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 20 mM y HEPES 16 mM, ajustado a pH 7,4) suplementado con IBMX 1 mM y BSA al 0,1%, después estimulado con forskolina al 0,004 mM. Se aplicaron a la vez que la forskolina, compuestos prueba en varias concentraciones. Las células se incubaron entonces durante 20 minutos a 37°C y CO₂ al 5%. Posteriormente, las células se lisaron y la concentración de cAMP se midió utilizando un equipo comercial basado en la fluorescencia de acuerdo con el fabricante (HitHunter cAMP, DiscoverX).

La concentración del compuesto prueba para inducir la mitad del efecto máximo (es decir, CE₅₀) así como la eficacia comparada con somatostatina-14 0,15 nM se determinaron a partir de las gráficas de concentración-versus-fluorescencia (unidades arbitrarias). Para la determinación de antagonismo potencial, se aplicó somatostatina-14 0,15 nM junto con los compuestos prueba y la concentración de los compuestos prueba hasta revertir la mitad del efecto máximo de la somatostatina-14 (es decir, CI₅₀) se dedujeron a partir de las gráficas de concentración-versus-fluorescencia.

Los compuestos de la presente invención presentan valores de Ki de 0,1 nM a 10 mM, preferiblemente valores de Ki de 1 nM a 500 nM y más preferiblemente de 0,1 nM a 100 nM para el receptor humano de somatostatina subtipo 5. La siguiente tabla muestra los valores medidos para los compuestos seleccionados de la presente invención.

	SSTR5 Ki (nmol/l)
Ejemplo 8	490
Ejemplo 137	6,4
Ejemplo 161	31

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de forma que pueda ser familiar a cualquier experto en la materia llevando los compuestos de fórmula I descritos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles sólidos o líquidos y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales transportadores adecuados no son sólo materiales transportadores inorgánicos, sino también materiales transportadores orgánicos. Así, por ejemplo, pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Materiales transportadores adecuados para cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, no obstante, no son necesarios transportadores en el caso de cápsulas blandas de gelatina). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales transportadores adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Los estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes de mejora de la consistencia, agentes de mejora del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes se tienen en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y se ajustará, por supuesto a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se tiene en consideración una dosificación diaria de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, especialmente de alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg. Dependiendo de la dosificación es conveniente administrar la dosificación diaria en varias dosis unitarias.

ES 2 326 930 T3

Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma conveniente alrededor de 0,1-500 mg, preferiblemente 0,5-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

La presente invención se explicará en más detalle por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos. Estos, no obstante, no pretenden limitar su alcance de ninguna manera.

Ejemplos

10 Abreviaturas

Ar = argón, BOC = *tert*-butiloxycarbonilo, DMAc = dimetilacetamida, DMF = *N,N*-dimetilformamida, DMSO = dimetil sulfóxido, EI = impacto de electrones (ionización), ESI = ionización por electropulverización, HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, Hyflo Super Cel® = ayudante de filtración (Fluka), ISN = pulverización de iones negativos (modo), ISP = pulverización de iones positivos (modo), NMP = *N*-metilpirrolidona, RMN = resonancia magnética nuclear, MPLC = cromatografía líquida de media presión, EM = espectro de masas, P = grupo protector, R = cualquier grupo, ta = temperatura ambiente, THF = tetrahidrofurano, THP = tetrahidropiraniolo, X = halógeno, Y = cualquier grupo incluyendo heteroátomos y haluros.

20 Ejemplo 1

4-Amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

25 Paso 1

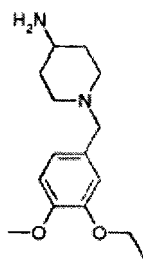
*[1-(3-Etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-carbamato de *tert*-butilo*

Una mezcla de piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo (10,0 g, 50,0 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente), 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (10,8 g, 60,0 mmol, 1,2 equiv; disponible comercialmente) y ácido acético (11,4 mL, 200,0 mmol, 4,0 equiv) en etanol (40 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 100°C durante 5 min. Se añadió ciano borohidruro sódico (6,27 g, 100,0 mmol, 2,0 equiv), disuelto en etanol (20 mL), y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación por microondas a 100°C durante un periodo de tiempo adicional de 5 min. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se extrajo a partir de una solución de NaOH 1 M (200 mL) con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 9,71 g (53%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP): 365,3 [M+H]⁺.

40 Paso 2

1-(3-Etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1)

45



50

55

Una solución de [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-carbamato de *tert*-butilo (9,71 g, 26,64 mmol) en etanol (50 mL) y HCl 4 M en dioxano (75 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El ácido clorhídrico se eliminó bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se extrajo a partir de una solución de NaOH 1 M (200 mL) con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 4,69 g (89%) del compuesto del título como un sólido blanco. El material bruto se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción sin posterior purificación. EM (ISP): 265,0 [M+H]⁺.

65 Paso 3 (Método A)

A una solución de 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv; intermediario A1) en DMF seco (1,5 mL) bajo Ar se le añadió hidruro sódico (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv; 55% polvo no aglo-

ES 2 326 930 T3

merado humedecido con aceite) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Tras 2 h se añadió 4-amino-2-cloro-pirimidina-5-carbonitrilo (15,5 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y la mezcla se calentó mediante radiación por microondas a 140°C durante 1 h. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 19,7 mg (34%) del compuesto del título. EM (ISP): 383,4 [M+H]+.

Ejemplo 2

[1-(3-Etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina

Paso 1

4-Dimetilaminometilen-2,2,5,5-tetrametil-dihidro-furan-3-ona

Una mezcla de 2,2,5,5-tetrametil-dihidro-furan-3-ona (2,84 g, 20,0 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y *tert*-butoxi-bis(dimetilamino)metano (3,65 g, 20,9 mmol, 1,05 equiv; disponible comercialmente) se calentó a 60°C durante 24 h (en analogía al procedimiento descrito en H. H. Wasserman y J. L. Ives J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 7868-7869). El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna sobre sílice eluyendo con éter dietílico para proporcionar 3,3 g (rendimiento del 84%) del compuesto del título. EM (EI): 197 [M]+.

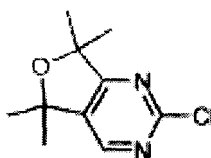
Paso 2

5,5,7,7-Tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-ilamina

A una solución de 4-dimetilaminometilen-2,2,5,5-tetrametil-dihidro-furan-3-ona (1,97 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv) y acetato de guanidina (1,19 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv) en etanol (40 mL) se añadió metilato sódico (0,54 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto de reacción se purificó mediante cristalización a partir de una mezcla caliente de heptano/acetato de etilo para proporcionar 1,3 g (rendimiento del 67%) del compuesto del título. EM (EI): 193 [M]+.

Paso 3

2-Cloro-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidina (Intermediario B1)



A una solución de 5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-ilamina (38,6 g, 200,0 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (80 mL) y HCl al 37% (70 mL) a 0°C se le añadió cloruro de zinc (II) (46,3 g, 340,0 mmol, 1,7 equiv) en porciones durante 30 min. Tras completar la adición, se añadió lentamente nitrito sódico (23,5 g, 340,0 mmol, 1,7 equiv) en 3 h, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 5°C. Tras agitar durante un periodo de tiempo adicional de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo y después se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de carbonato sódico (2 x 100 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida. El producto de reacción se disolvió en éter dietílico (200 mL), se filtró y el solvente orgánico se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 33,2 g (78%) del compuesto del título. EM (EI): 213 [M]+.

Paso 4 (Método B)

A una solución de 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv; intermediario A1) en DMF seco (1,5 mL) se añadió hidruro sódico (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv; 55% polvo no apelmazado humedecido con aceite) y la mezcla de reacción se agitó a ta bajo Ar. Tras 2 h, se añadió 2-cloro-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidina (15,5 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) y la mezcla se calentó a 120°C durante 48 h. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 8,5 mg (12%) del compuesto del título. EM (ISP): 441,5 [M+H]+.

ES 2 326 930 T3

Ejemplo 3

6-(2,4-Dicloro-fenoxi)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo

Paso 1

2-Cloro-6-(2,4-dicloro-fenoxi)-pirimidina-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó en analogía a los ejemplos descritos en WO 01/85700 A2 (Janssen Pharmaceutica) a partir de 2,6-dicloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo (disponible comercialmente) y 2,4-dicloro-fenol en un rendimiento del 90%. EM (ISP): 335,0 [M+H]⁺.

Paso 2 (Método C)

Una solución de 2-cloro-6-(2,4-dicloro-fenoxi)-pirimidina-4-carboxilato de metilo (50,0 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediario A1) en DMAc (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 180°C durante 15 min. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 15,0 mg (15%) del compuesto del título. EM (ISP): 561,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

[1-(3-Etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina

Paso 1

2-Cloro-4-tiofen-2-il-pirimidina [CAS RN 83726-75-4]

El compuesto del título se preparó de acuerdo con D. B. Harden, M. J. Mokrosz y L. Strekowski J. Org. Chem. 1988, 53, 4137-4140.

Paso 2 (Método D)

Una solución de 2-cloro-4-tiofen-2-il-pirimidina (29,5 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) y 1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediario A1) en DMAc (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 220°C durante 30 min. La eliminación del solvente bajo presión reducida y purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 11,5 mg (15%) del compuesto del título. EM (ISP): 425,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

[1-(3-Etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-amina

Paso 1

2-Cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina [CAS RN 851012-56-1]

El compuesto del título se preparó de acuerdo con US 05/0096 327 A1 (Warner-Lambert Company).

Paso 2 (Método E)

Una solución de 2-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina (38,8 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediario A1) en NMP (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 200°C durante 30 min. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 14,9 mg (20%) del compuesto del título. EM (ISP): 487,5 [M+H]⁺.

ES 2 326 930 T3

Ejemplo 6

7-Cloro-N²-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-quinazolina-2,4-diamina

Método F

Una solución de 2,7-dicloro-quinazolin-4-ilamina (32,1 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediario A1) en DMAc (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 200°C durante 15 min. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 22,0 mg (28%) del compuesto del título. EM (ISP): 442,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

(6,7-Dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina

Método G

Una solución de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolina (30,8 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv; intermediario A1) en etilenglicol (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 220°C durante 20 min. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 8,7 mg (16%) del compuesto del título. EM (ISP): 391,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

N²-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-6-metil-quinazolina-2,4-diamina

Paso 1

2-Cloro-6-metil-quinazolin-4-ilamina [CAS RN 90537-56-7]

El compuesto del título se preparó como se describe en V. Oakes, H. N. Rydon y K. Undheim J. Chem. Soc., Abstracts 1962, 4678-4685.

Paso 2 (Método H)

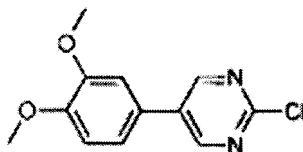
Una solución de 2-cloro-6-metil-quinazolin-4-ilamina (29,1 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediario A1) en NMP (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 220°C durante 30 min. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 29,7 mg (39%) del compuesto del título. EM (ISP): 422,5 [M+H]⁺.

Los intermediarios pirimidina y quinazolina B2 a B6 se prepararon siguiendo los precedentes de la bibliografía o como se describe a continuación.

Síntesis de Intermediarios Pirimidina y Quinazolina B2 a B6 a utilizar en la Tabla 1 y 2

Intermediario B2

2-Cloro-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidina [CAS RN 76972-10-6]

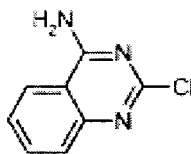


El compuesto del título se preparó de acuerdo con Z. Sui, J. Guan, M. J. Macielag, W. Jiang, Y. Qiu, P. Kraft, S. Bhattacharjee, T. M. John, E. Craig, D. Haynes-Johnson y J. Clancy Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 761-765.

ES 2 326 930 T3

Intermediario B3

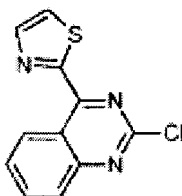
2-Cloro-quinazolin-4-ilamina [CAS RN 59870-43-8]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con US 3956 495 (Eli Lilly y Company).

Intermediario B4

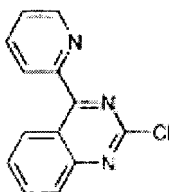
2-Cloro-4-tiazol-2-il-quinazolina



A una solución 0,5 M de bromuro de 2-tiazolilo zinc en THF (12,1 mL, 6,03 mmol, 1,2 equiv; disponible comercialmente de Aldrich) bajo Ar se añadió 2,4-dicloro-quinazolina (1,0 g, 5,02 mmol, 1,0 equiv) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (232,2 mg, 0,20 mmol, 0,04 equiv) y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación por microondas a 110°C. Tras 30 min se añadió bromuro de 2-tiazolilo zinc adicional en THF (12,1 mL, 6,03 mmol, 1,2 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante otros 30 min. La mezcla de reacción bruta se concentró mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 0,36 g (29%) del compuesto del título. EM (ISP): 248,3 [M+H]⁺.

Intermediario B5

2-Cloro-4-piridin-2-il-quinazolina [CAS RN 858235-91-3]



El compuesto del título se preparó como se describe en WO 05/09 9711 A1 (Icagen Inc. y Astellas Pharma Inc.).

Intermediario B6

2-Cloro-5,6,7-trimetoxi-4-fenil-quinazolina

Paso 1

1-Benzoil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea

Una mezcla de benzamida (0,5 g, 4,13 mmol, 1,0 equiv) y 5-isocianato-1,2,3-trimetoxi-benceno (1,30 g, 6,19 mmol, 1,5 equiv; disponible comercialmente) se calentó mediante radiación por microondas a 140°C durante 30 min. La recristalización a partir de etanol proporcionó 1,04 g (76%) del compuesto del título. EM (ISP): 331,3 [M+H]⁺.

ES 2 326 930 T3

Paso 2

5,6,7-Trimetoxi-4-fenil-quinazolin-2-ol

Una mezcla de 1-benzoil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea (0,9 g, 2,72 mmol, 1,0 equiv) y ácido polifosfórico (7,6 g, 2,79 g/mmol) se calentó mediante radiación por microondas a 120°C durante 20 min. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo y mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 0,21 g (25%) del compuesto del título. EM (ISP): 313,4 [M+H]⁺.

Paso 3

Una solución de 5,6,7-trimetoxi-4-fenil-quinazolin-2-ol (0,21 g, 0,67 mmol, 1,0 equiv) en oxiclورو fosforoso (25,0 mL, 41,9 g, 273,1 mmol, 407,6 equiv) se calentó a 110°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo, el pH se ajustó a 9 mediante la adición de una solución 1 M de NaOH y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 25,0 mg (11%) del compuesto del título que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. EM (ISP): 331,3 [M+H]⁺.

Ejemplos 9 a 17

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 3 (Método A), ejemplo 2/paso 4 (Método B), ejemplo 3/paso 2 (Método C), ejemplo 4/paso 2 (Método D) y ejemplo 5/paso 2 (Método E) se han sintetizado otros derivados de pirimidina y quinazolina a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A1) y el correspondiente intermediario pirimidina y quinazolina como se indica en la Tabla 1. Los resultados se compilan en la Tabla 1 y comprenden del ejemplo 9 al ejemplo 17.

TABLA 1

N°	PM	Nombre del compuesto	Preparación	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
9	478,59	[5-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)]	Método A	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A1) y 2-cloro-5-(3,4-	479,5

ES 2 326 930 T3

		-piperidin-4-il]-amina		dimetoxifenil)-pirimidina (intermediario B2)	
10	384,52	[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(5-propil-pirimidin-2-il)-amina	Método B	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A1) y 2-cloro-5-propil-pirimidina (disponible comercialmente)	385,3
11	421,34	(5-bromo-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método B	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A1) y 5-bromo-2-cloro-pirimidina (disponible comercialmente)	421,1
12	402,49	(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-	Método A	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A1)	403,4

ES 2 326 930 T3

		metoxibencil) -piperidin-4- il]-amina		y 2-cloro-4,6- dimetoxipirimidina (disponible comercialmente)	
13	407,52	N ² -[1-(3- etoxi-4- metoxibencil) -piperidin-4- il]- quinazolina- 2,4-diamina	Método D	1-(3-etoxi-4- metoxibencil)- piperidin-4- ilamina (intermediario A1) y 2-cloro- quinazolin-4- ilamina (intermediario B3)	408,4
14	475,61	[1-(3-etoxi- 4- metoxibencil) -piperidin-4- il]-(4- tiazol-2-il- quinazolin-2- il)-amina	Método E	1-(3-etoxi-4- metoxibencil)- piperidin-4- ilamina (intermediario A1) y 2-cloro-4- tiazol-2- ilquinazolina (intermediario B4)	476,7
15	469,59	[1-(3-etoxi- 4- metoxibencil) -piperidin-4- il]-(4- piridin-2-il-	Método B	1-(3-etoxi-4- metoxibencil)- piperidin-4- ilamina (intermediario A1) y 2-cloro-4-	470,5

		quinazolin-2-il)-amina		piridin-2-ilquinazolina (intermediario B5)	
16	558,68	metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5,6,7-trimetoxi-4-fenil-quinazolin-2-il)-amina	Método E	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A1) y 2-cloro-5,6,7-trimetoxi-4-fenil-quinazolina (intermediario B6)	559,5
17	403,49	(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	Método C	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A1) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazina (disponible comercialmente)	404,5

55

Ejemplo 18

60 4-Amino-2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

Paso 1

[1-(4-Cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-carbamato de terc-butilo

65

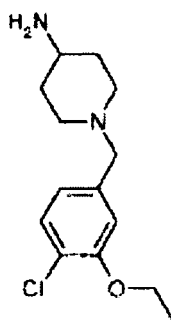
Una mezcla de piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo (5,0 g, 25,0 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente), 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (5,54 g, 30,0 mmol, 1,2 equiv; intermediario D3, *vide infra*) y ácido acético (5,7 mL, 100,0 mmol, 4,0 equiv) en etanol (25 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 100°C durante 5 min. Se

ES 2 326 930 T3

añadió ciano borhidruro sódico (3,14 g, 50,0 mmol, 2,0 equiv), disuelto en etanol (10 mL), y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación por microondas a 100°C durante un periodo de tiempo adicional de 10 min. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se extrajo a partir de una solución de NaOH 1 M (100 mL) con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 3,91 g (42%) del compuesto del título. EM (ISP): 369,0 [M+H]⁺.

Paso 2

1-(4-Cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2)



Una solución de [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-carbamato de terc-butilo (0,78 g, 2,12 mmol) en etanol (10 mL) y HCl 4M (15 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El ácido clorhídrico se eliminó bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se extrajo a partir de una solución de NaOH 1 M (50 mL) con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 0,32 g (57%) de un sólido blanco. El material bruto se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción sin una posterior purificación. EM (ISP): 269,0 [M+H]⁺.

Paso 3 (Método I)

A una solución de 1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (40,3 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv; intermediario A2) en DMF seco (1,5 mL) bajo Ar se le añadió hidruro sódico (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv; 55% polvo no apelmazado humedecido con aceite) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Tras 2 h se añadió 4-amino-2-cloro-pirimidina-5-carbonitrilo (19,3 mg, 0,125 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y la mezcla se calentó mediante radiación por microondas a 140°C durante 1 h. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 17,1 mg (35%) del compuesto del título. EM (ISP): 387,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

[1-(4-Cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4-tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina

Método J

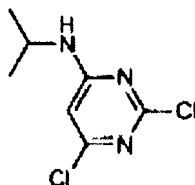
Una solución de 2-cloro-4-tiofen-2-il-pirimidina (49,2 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv; ejemplo 4/paso 1) y 1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (80,6 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv; intermediario A2) en DMAc (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 220°C durante 1 h. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 14,3 mg (13%) del compuesto del título. EM (ISP): 429,5 [M+H]⁺.

ES 2 326 930 T3

Síntesis de Intermediarios Pirimidina y Quinazolina B7 y B8 a utilizar en la Tabla 2

Intermediario B7

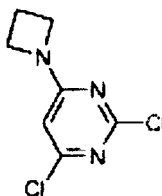
5 (2,6-Dicloro-pirimidin-4-il)-isopropil-amina [CAS RN 30297-43-9]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con DE 2006 145 A1 (Sandoz AG).

Intermediario B8

4-Azetidin-1-il-2,6-dicloro-pirimidina [CAS RN 202467-33-2]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con EP 0815 861 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Ejemplos 20 a 26

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 2/paso 4 (Método B), ejemplo 18/paso 3 (Método I) y ejemplo 19 (Método J) se han sintetizado otros derivados pirimidina y quinazolina a partir de 1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A2) y el correspondiente intermediario pirimidina y quinazolina como se indica en la Tabla 2. Los resultados se compilan en la Tabla 2 y comprenden del ejemplo 20 al ejemplo 26.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 326 930 T3

TABLA 2

N°	PM	Nombre del compuesto	Preparación	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
20	374,92	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina	Método I	1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A2) y 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (disponible comercialmente)	375,3
21	418,93	2-[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metilpirimidina-4-	Método B	1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (intermediario A2) y 2-cloro-6-metilpirimidina-4-	419,4

ES 2 326 930 T3

		carboxilato de metilo		carboxilato de metilo (disponible comercialmente)	
22	445,01	[1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4- il]-(5,5,7,7- tetrametil- 5,7-dihidro- furo[3,4- d]pirimidin- 2-il)-amina	Método B	1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4- ilamina (intermediario A2) y 2-cloro-5,5,7,7- tetrametil-5,7- dihidrofuro[3,4-d] pirimidina (intermediario B1)	445,3
23	438,40	6-cloro-N ² -[1- (4-cloro-3- etoxi- bencil)- piperidin-4- il]-N ⁴ - isopropil- pirimidina- 2,4-diamina	Método B	1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4- ilamina (intermediario A2) y (2,6- dicloro- pirimidin-4-il)- isopropil-amina (intermediario B7)	438,3
24	436,39	(4-azetidin- 1-il-6- cloropirimidi n-2-il)-[1- (4-cloro- 3- etoxi-	Método B	1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4- ilamina (intermediario A2) y 4-azetidin-1-il-	436,3

ES 2 326 930 T3

		bencil)- piperidin-4- il]-amina		2,6- dicloropirimidina (intermediario B8)	
25	411,94	N ² -[1-(4- cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4- il]- quinazolina- 2,4-diamina	Método B	1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4- ilamina (intermediario A2) y 2-cloro- quinazolin-4- ilamina (intermediario B3)	412,4
26	412,92	2-[1-(4- cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4- ilamino]- quinazolin-4- ol	Método J	1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4- ilamina (intermediario A2) y 2-cloro- quinazolin-4-ol (disponible comercialmente)	413,3

Ejemplo 27

[1-(3-Etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina

Paso 1

4-(5-Etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de etilo

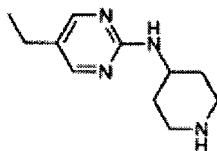
Una mezcla de 2-cloro-5-etilpirimidina (5,0 g, 35,1 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente), 4-amino-1-piperidina carboxilato de etilo (7,2 g, 42,1 mmol, 1,2 equiv) y trietilamina (5,3 g, 52,7 mmol, 1,5 equiv) en etilenglicol (60 mL) se calentó mediante radiación por microondas hasta 200°C durante 15 min. A la mezcla de reacción bruta se le añadió agua (120 mL) y la solución se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y una solución saturada de cloruro sódico (20 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron

ES 2 326 930 T3

bajo presión reducida para proporcionar un aceite ambarino. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1: 1) seguido por recristalización a partir de heptano (200 mL) para proporcionar 4,53 g (46%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (ISP): 279,3 [M+H]⁺.

Paso 2

(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (Intermediario C1)



Una solución de 4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,53 g, 16,3 mmol) en 48% de HBr en agua (45 mL) y ácido acético (45 mL) se calentó a 100°C. Tras 4 h los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se extrajo a partir de una solución de NaOH 1 M (200 mL) con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida para proporcionar 3,1 g (92%) del compuesto del título que se utilizó directamente en el siguiente paso. EM (ISP): 207,1 [M+H]⁺.

Paso 3

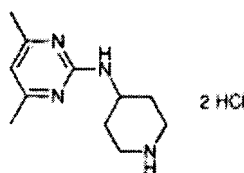
A una solución de (5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (30,9 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv; intermediario C1) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (32,4 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; disponible comercialmente) en etanol (2 mL) se le añadió ácido acético (27,0 mg, 0,45 mmol, 3,0 equiv) y la mezcla se agitó a 55°C. Tras 1 h se añadió ciano borhidruro sódico (47,1 mg, 0,75 mmol, 5,0 equiv), disuelto en etanol (0,5 mL), y la mezcla se agitó a 55°C durante la noche. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 21,0 mg (38%) del compuesto del título. EM (ESI): 371,5 [M+H]⁺.

Los intermediarios C2 a C25 de pirimidina, quinazolina, pteridina y triazina piperidina se prepararon siguiendo los precedentes de la bibliografía o como se describe a continuación.

Síntesis de intermediarios C2 a C25 de Pirimidina, Quinazolina, Pteridina y Triazina Piperidina a utilizar en la Tabla 3

Intermediario C2

(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina (1,50 g, 10,52 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,53 g, 12,62 mmol, 1,2 equiv; disponible comercialmente) y N-etil diisopropilamina (2,15 mL, 1,63 g, 12,62 mmol, 1,2 equiv) en acetonitrilo (8 mL) y DMAc (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 160°C durante 1 h y después a 180°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 1,47 g (46%) del compuesto del título. EM (ISP): 307,5 [M+H]⁺.

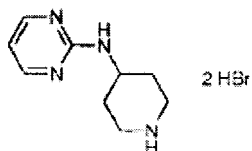
ES 2 326 930 T3

Paso 2

Una solución de 4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,47 g, 4,80 mmol) en etanol (20 mL) y HCl 4 M en dioxano (40 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 207,3 [M+H]⁺.

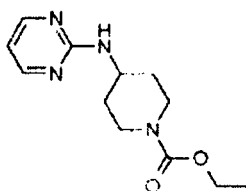
Intermediario C3

Piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina dibromhidrato



Paso 1

4-(Pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de etilo



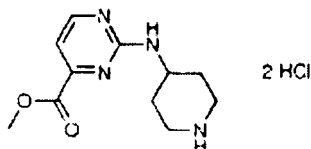
Una mezcla de 2-cloro-pirimidina (2,00 g, 17,46 mmol, 1,0 equiv), 4-amino-piperidin-1-carboxilato de etilo (3,61 g, 20,95 mmol, 1,2 equiv) y bromuro de cobre (I) (0,25 g, 1,75 mmol, 0,1 equiv) en DMAc anhidro (5 mL) y trietilamina (5 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 200°C durante 20 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de diclorometano (+ 1% trietilamina)/metanol proporcionando 1,07 g (25%) del compuesto del título. EM (ISP): 251,4 [M+H]⁺.

Paso 2

Una solución de 4-(pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de etilo (1,07 g, 4,28 mmol) en HBr al 48% en agua (60 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y formación de la sal de dibromhidrato. EM (ISP): 179,3 [M+H]⁺.

Intermediario C4

2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato



Paso 1

2-Cloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo [CAS RN 149849-94-5]

A una solución de 2,6-dicloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo (2,0 g, 9,66 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente a partir de Peakdale Molecular, UK) en etanol (50 mL) se añadió paladio sobre carbón activado al 5% (0,10 g, 0,048 mmol, 0,5 equiv) y el recipiente de reacción se rellenó con hidrógeno (2,5 bar). Tras agitar a t.a. durante 18

ES 2 326 930 T3

h, la mezcla de reacción se filtró sobre celite, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 0,19 g (11%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,97 (s, 3H), 7,89 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 52,67, 118,22, 156,45, 160,62, 161,18, 162,31. EM (ISP): 172,5 [M+H]⁺.

Paso 2

2-(1-*terc*-Butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo

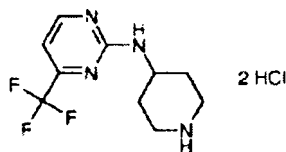
Una mezcla de 2-cloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,62 g, 3,59 mmol, 1,0 equiv), 4-amino-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,86 g, 4,31 mmol, 1,2 equiv; disponible comercialmente) y *N*-etil diisopropilamina (0,73 mL, 0,56 g, 4,31 mmol, 1,2 equiv) en acetonitrilo (60 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 110 °C. Tras agitar durante 40 min, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 0,48 g (34%) del compuesto del título. EM (ISP): 337,5 [M+H]⁺.

Paso 3

Una solución de 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,48 g, 1,43 mmol) en etanol (10 mL) y HCl 4 M en dioxano (10 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 237,4 [M+H]⁺.

Intermediario C5

Piperidin-4-il-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

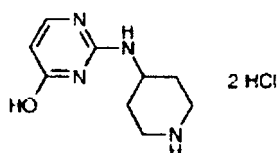
Una mezcla de 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina (2,15 g, 11,78 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,07 g, 15,31 mmol, 1,3 equiv; disponible comercialmente) en DMF anhidro (15 mL) y trietilamina (5 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) a partir de una solución saturada de bicarbonato sódico (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (5:1 + trietilamina al 1%) proporcionando 3,47 g (85%) del compuesto del título. EM (ISP): 347,1 [M+H]⁺.

Paso 2

Una solución de 4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,47 g, 10,02 mmol) en etanol (50 mL) y HCl 4 M en dioxano (75 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 247,1 [M+H]⁺.

Intermediario C6

2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ol diclorhidrato



ES 2 326 930 T3

Paso 1

4-(4-Metoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de etilo

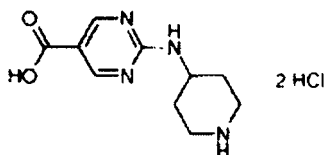
Una mezcla de 2-cloro-4-metoxi-pirimidina (3,64 g, 25,21 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de etilo (4,34 g, 25,21 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) en NMP anhidro (32 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 200°C durante 15 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) a partir de una solución de NaOH 1 M (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1) proporcionando 2,93 g (42%) del compuesto del título. EM (ISP): 281,3 [M+H]⁺.

Paso 2

Una solución de 4-(4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,35 mmol) en etanol (50 mL) y HCl conc. (75 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 194,9 [M+H]⁺.

Intermediario C7

Ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato



Paso 1

4-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (1,67 g, 8,63 mmol), 1,0 equiv; disponible comercialmente) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,08 g, 10,36 mmol, 1,2 equiv; disponible comercialmente) en acetonitrilo (10 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 120°C durante 40 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 1,48 g (48%) del compuesto del título. EM (ISP): 357,3 [M+H]⁺.

Paso 2

4-(5-Ciano-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,80 mmol, 1,0 equiv), cianuro de cobre (I) (0,38 g, 4,20 mmol, 1,5 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,58 g, 0,56 mmol, 0,2 equiv) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0,31 g, 0,56 mmol, 0,2 equiv) en DMAc (8 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 180°C durante 30 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 0,20 g (23%) del compuesto del título. EM (ISP): 304,4 [M+H]⁺.

Paso 3

Ácido 2-(1-terc-Butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico

A una solución de 4-(5-ciano-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 0,66 mmol, 1,0 equiv) en etanol (3 mL) se añadió una solución de NaOH 1 M (3,3 mL, 3,29 mmol, 5,0 equiv) y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación por microondas a 120°C durante 1 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol proporcionando 0,18 g (87%) del compuesto del título. EM (ISP): 323,4 [M+H]⁺.

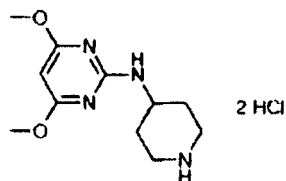
ES 2 326 930 T3

Paso 4

Una solución de ácido 2-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico (0,18 g, 0,56 mmol) en etanol (5 mL) y HCl 4M en dioxano (10 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 223,3 [M+H]⁺.

Intermediario C8

(4,6-Dimetoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(4,6-Dimetoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

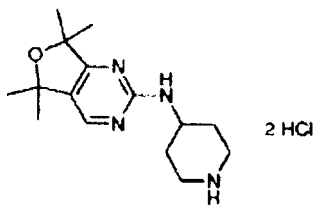
Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetoxi-pirimidina (3,35 g, 19,19 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 24,94 mmol, 1,3 equiv; disponible comercialmente) en DMF anhidro (100 mL) se calentó a 100°C durante 48 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) a partir de una solución de NaOH 1 M (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 1,97 g (30%) del compuesto del título. EM (ISP): 339,3 [M+H]⁺.

Paso 2

Una solución de 4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,97 g, 5,82 mmol) en etanol (50 mL) y HCl 4 M en dioxano (75 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 239,1 [M+H]⁺.

Intermediario C9

Piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(5,5,7,7-Tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 2-cloro-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidina (1,60 g, 7,52 mmol, 1,0 equiv; intermedio B1) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,81 g, 9,03 mmol, 1,2 equiv; disponible comercialmente) en DMF anhidro (6 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 150°C durante 30 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (10:1) → acetato de etilo proporcionando 1,26 g (45%) del compuesto del título. EM (ISP): 377,4 [M+H]⁺.

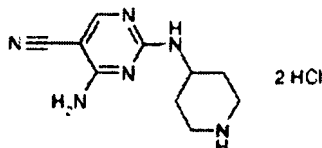
ES 2 326 930 T3

Paso 2

Una solución de 4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,23 g, 3,27 mmol) en HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 277,3 [M+H]⁺.

Intermediario C10

4-Amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo diclorhidrato



Paso 1

4-(4-Amino-5-ciano-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

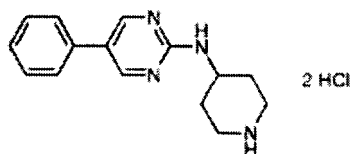
Una mezcla de 4-amino-2-cloro-pirimidina-5-carbonitrilo (2,0 g, 12,94 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, 15,53 mmol, 1,2 equiv; disponible comercialmente) en DMF anhidro (20 mL) se calentó a 60°C durante 4 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cristalización a partir de acetato de etilo proporcionando 3,02 g (74%) del compuesto del título. EM (ISN): 317,1 [M-H]⁻.

Paso 2

A una suspensión de 4-(4-amino-5-ciano-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,02 g, 9,49 mmol) en dioxano (10 mL) y THF (10 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 219,1 [M+H]⁺.

Intermediario C11

(5-Fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(5-Fenil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-cloro-5-fenil-pirimidina (1,2 g, 6,29 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente de Acme Bioscience Inc., USA), 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,52 g, 12,59 mmol, 2,0 equiv; disponible comercialmente) y trietilamina (1,75 mL, 1,27 g, 12,59 mmol, 2,0 equiv) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 150°C durante 30 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 1,06 g (48%) del compuesto del título. EM (ISP): 355,5 [M+H]⁺.

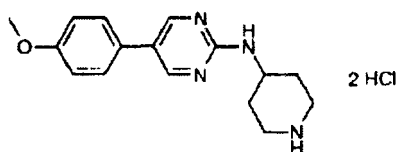
Paso 2

A una solución de 4-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,06 g, 3,00 mmol) en etanol (10 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 255,6 [M+H]⁺.

ES 2 326 930 T3

Intermediario C12

[5-(4-Metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

4-[5-(4-Metoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

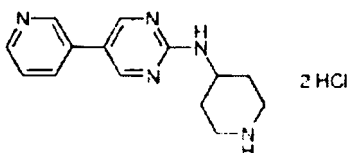
A una solución de 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 20,0 mmol, 1,3 equiv; disponible comercialmente) en DMF seco (100 mL) bajo Ar se añadió hidruro sódico (1,01 g, 23,1 mmol, 1,5 equiv; polvo no aglomerado humedecido con aceite) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Tras 2 h se añadió 2-cloro-5-(4-metoxi-fenil)-pirimidina (3,39 g, 15,4 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente de Peakdale Molecular, UK) y la mezcla se agitó a ta durante 48 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se extrajo a partir de una solución de NaOH 1 M (100 mL) con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para proporcionar 0,55 g (9%) del compuesto del título. EM (ISP): 385,4 [M+H]⁺.

Paso 2

A una solución de 4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,55 g, 1,43 mmol) en etanol (10 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 285,5 [M+H]⁺.

Intermediario C13

Piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (3,0 g, 15,51 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,42 g, 17,06 mmol, 1,1 equiv; disponible comercialmente) en DMAc (50 mL) se añadió K₂CO₃ anhidro (5,36 g, 38,78 mmol, 2,5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se calentó durante un periodo de tiempo adicional de 2 h a 60°C y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 2,22 g (40%) del compuesto del título. EM (ISP): 357,0 [M+H]⁺.

Paso 2

4-(5-Piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución desgasificada de 4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,87 g, 2,44 mmol, 1,0 equiv) en dimetoxietano (10 mL) se añadió ácido piridil-3-borónico (0,60 g, 4,87 mmol, 2,0 equiv; disponible comercialmente), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (84,6 mg, 0,07 mmol, 0,03 equiv) y una solución

ES 2 326 930 T3

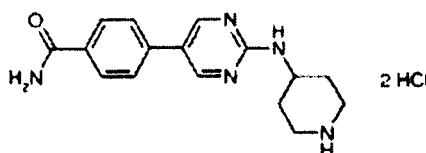
acuosa de carbonato sódico 2 M (5,6 mL) y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación por microondas bajo Ar a 130°C durante 30 min. La mezcla de reacción bruta se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol proporcionando 0,68 g (76%) del compuesto del título. EM (ISP): 356,3 [M+H]⁺.

Paso 3

Una solución de 4-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,68 g, 1,91 mmol) en HCl 4 M en dioxano (40 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 256,5 [M+H]⁺.

Intermediario C14

4-[2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-benzamida diclorhidrato



Paso 1

4-[5-(4-Carbamoil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

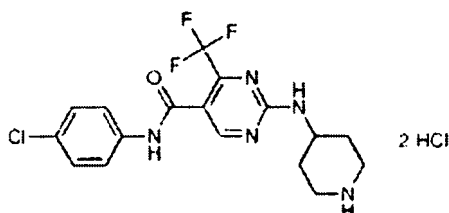
A una solución desgasificada de 4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,80 mmol, 1,0 equiv; intermediario C13/paso 1) en dimetoxietano (15 mL) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (1,38 g, 5,60 mmol, 2,0 equiv; disponible comercialmente de CSIRO Molecular Science, Australia), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (97,0 mg, 0,08 mmol, 0,03 equiv) y una solución acuosa de carbonato sódico 2 M (5,6 mL) y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación por microondas bajo Ar a 130°C durante 30 min. La mezcla de reacción bruta se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol proporcionando 0,31 g (28%) del compuesto del título. EM (ISP): 398,4 [M+H]⁺.

Paso 2

Una solución de 4-[5-(4-carbamoil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,31 g, 0,78 mmol) en HCl 4 M en dioxano (40 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 298,4 [M+H]⁺.

Intermediario C15

(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidin-5-carboxílico diclorhidrato



ES 2 326 930 T3

Paso 1

4-[5-(4-Cloro-fenilcarbamoil)-4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Una mezcla de (4-clorofenil)-amida del ácido 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (0,8 g, 2,38 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente de Maybridge, UK), 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,72 g, 3,57 mmol, 1,5 equiv; disponible comercialmente) y trietilamina (0,49 mL, 0,36 g, 3,57 mmol, 1,5 equiv) en DMAc anhidro (2 mL) y acetonitrilo (9 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 120°C durante 20 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 1,0 g (84%) del compuesto del título. EM (ISP): 500,3 [M+H]⁺.

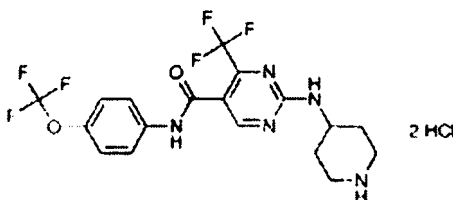
Paso 2

15 Una solución de 4-[5-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,00 mmol) en HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 400,1 [M+H]⁺.

20 Intermediario C16

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato

25



30

Paso 1

35

4-[5-(4-Trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Una mezcla de (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (0,8 g, 2,07 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente de Maybridge, UK), 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,62 g, 3,11 mmol, 1,5 equiv; disponible comercialmente) y trietilamina (0,43 mL, 0,32 g, 3,11 mmol, 1,5 equiv) en DMAc anhidro (2 mL) y acetonitrilo (9 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 120°C durante 20 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 0,92 g (81%) del compuesto del título. EM (ISP): 550,2 [M+H]⁺.

45

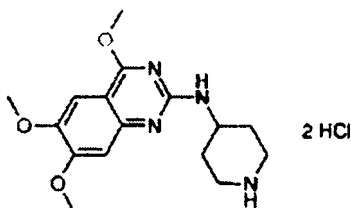
Paso 2

50 Una solución de 4-[5-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,92 g, 1,67 mmol) en HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 450,3 [M+H]⁺.

55 Intermediario C17

Piperidin-4-il-(4,6,7-trimetoxi-quinazolin-2-il)-amina diclorhidrato

60



65

ES 2 326 930 T3

Paso 1

2-Cloro-4,6,7-trimetoxi-quinazolina [CAS RN 20197-85-7]

El compuesto del título se preparó como se describe en H.-J. Hess, T. H. Cronin y A. Scriabine J. Med. Chem. 1968, 11, 130-136.

Paso 2

4-(4,6,7-Trimetoxi-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

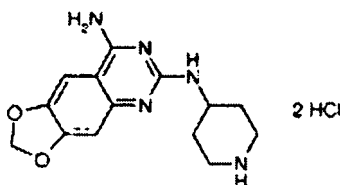
Una mezcla de 2-cloro-4,6,7-trimetoxi-quinazolina (0,8 g, 3,14 mmol, 1,0 equiv) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,26 g, 6,28 mmol, 2,0 equiv; disponible comercialmente) en NMP anhidro (8 mL) y trietilamina (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 170°C durante 1 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) a partir de una solución saturada de bicarbonato sódico (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de tolueno/acetato de etilo (4:1 → 2:1) proporcionando 0,2 g (15%) del compuesto del título. EM (ISP): 419,4 [M+H]⁺.

Paso 3

Una solución de 4-(4,6,7-trimetoxi-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 0,48 mmol) en etanol (5 mL) y HCl 4M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ESI): 319,4 [M+H]⁺.

Intermediario C18

N⁶-Piperidin-4-il-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolina-6,8-diamina diclorhidrato



Paso 1

6-Cloro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-ilamina [CAS RN 75483-94-2]

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la PE 0009 465 A1 (Ciba-Geigy AG).

Paso 2

4-(8-Amino-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-6-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 6-cloro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-8-ilamina (0,9 g, 4,02 mmol, 1,0 equiv) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,61 g, 8,05 mmol, 2,0 equiv; disponible comercialmente) en NMP anhidro (8 mL) y trietilamina (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 170°C durante 1 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) a partir de una solución saturada de bicarbonato sódico (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de tolueno/acetato de etilo (4:1 → 2:1) proporcionando 0,6 g (39%) del compuesto del título. EM (ISP): 388,4 [M+H]⁺.

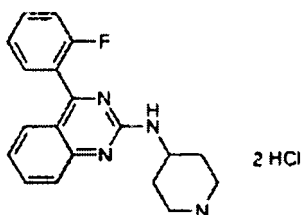
Paso 3

Una solución de 4-(8-amino-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-6-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,55 mmol) en etanol (5 mL) y HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ESI): 288,4 [M+H]⁺.

ES 2 326 930 T3

Intermediario C19

[4-(2-Fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

2-Cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina [CAS RN 851012-56-1]

El compuesto del título se preparó de acuerdo con US 05/0096 327 A1 (Warner-Lambert Company).

Paso 2

4-[4-(2-Fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

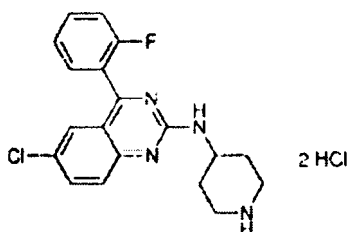
Una mezcla de 2-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina (0,8 g, 3,09 mmol, 1,0 equiv) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,81 g, 4,02 mmol, 1,3 equiv; disponible comercialmente) en NMP anhidro (8 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 180°C durante 40 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) a partir de una solución saturada de bicarbonato sódico (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (10:1) proporcionando 0,86 g (66%) del compuesto del título. EM (ISP): 423,3 [M+H]⁺.

Paso 3

Una solución de 4-[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,86 g, 2,04 mmol) en etanol (5 mL) y HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 322,9 [M+H]⁺.

Intermediario C20

[6-Cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

2,6-Dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina [CAS RN 86892-34-4]

El compuesto del título se preparó de acuerdo con FR 2514 765 A1 (Sanofi).

Paso 2

4-[6-Cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolina (0,92 g, 3,14 mmol, 1,0 equiv) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,82 g, 4,08 mmol, 1,3 equiv; disponible comercialmente) en NMP anhidro (8 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 180°C durante 40 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) a partir de una solución saturada de bicarbonato sódico

ES 2 326 930 T3

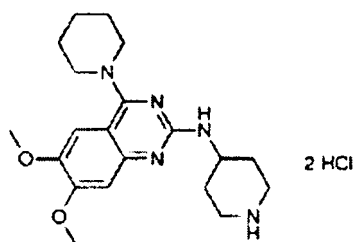
(100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (6:1→1:1) proporcionando 0,66 g (66%) del compuesto del título. EM (ISP): 457,4 [M+H]⁺.

Paso 3

Una solución de 4-[6-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,66 g, 1,44 mmol) en etanol (5 mL) y HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 356,9 [M+H]⁺.

Intermediario C21

(6,7-Dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(6,7-Dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

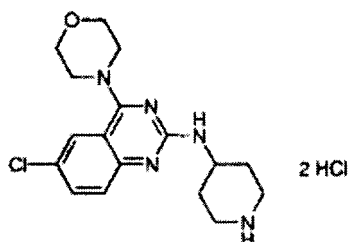
Una mezcla de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolina (3,08 g, 10,00 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente de Specs Research Laboratory, Holanda), 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 10,00 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,25 g, 0,40 mmol, 0,04 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,21 g, 0,20 mmol, 0,02 equiv) y KO^{*tert*}-Bu (1,35 g, 12,01 mmol, 1,2 equiv) en tolueno (10 mL) se calentó bajo Ar mediante radiación por microondas a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de Hyflo Super Cel, una solución saturada de cloruro sódico (100 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó en una cromatografía en columna rápida de NH₂ Isolute utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 1,90 g (40%) del compuesto del título. EM (ISP): 472,4 [M+H]⁺.

Paso 2

Una solución de 4-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,90 g, 4,03 mmol) en etanol (10 mL) y HCl 4 M en dioxano (40 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 372,1 [M+H]⁺.

Intermediario C22

(6-Cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



ES 2 326 930 T3

Paso 1

2,6-Dicloro-4-morfolin-4-il-quinazolina [CAS RN 39216-94-9]

El compuesto del título se preparó de acuerdo con DE 2121 031 A1 (Dr. Karl Thomae GmbH).

Paso 2

4-(6-Cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

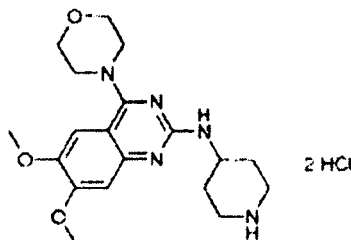
Una mezcla de 2,6-dicloro-4-morfolin-4-il-quinazolina (0,9 g, 3,17 mmol, 1,0 equiv) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,27 g, 6,33 mmol, 2,0 equiv; disponible comercialmente) en NMP anhidro (8 mL) y trietilamina (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 170°C durante 1 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) a partir de una solución saturada de bicarbonato sódico (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de tolueno/acetato de etilo (4:1 → 2:1) proporcionando 0,6 g (42%) del compuesto del título. EM (ISP): 448,3 [M+H]⁺.

Paso 3

Una solución de 4-(6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,34 mmol) en etanol (5 mL) y HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 348,4 [M+H]⁺.

Intermediario C23

(6,7-Dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(6,7-Dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolina (3,10 g, 10,01 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente de Specs Research Laboratory, Holanda), 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 10,01 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,25 g, 0,40 mmol, 0,04 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,21 g, 0,20 mmol, 0,02 equiv) y KO^{*terc*}-Bu (1,35 g, 12,01 mmol, 1,2 equiv) en tolueno (10 mL) se calentó bajo Ar mediante radiación por microondas a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de Hyflo Super Cel, se añadió una solución saturada de cloruro sódico (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano (+ trietilamina 1%)/acetato de etilo para proporcionar 2,45 g (52%) del compuesto del título. EM (ISP): 474,4 [M+H]⁺.

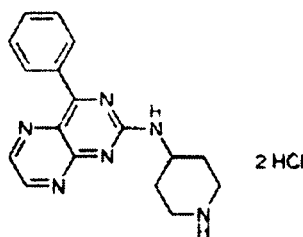
Paso 2

Una solución de 4-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,45 g, 5,18 mmol) en etanol (10 mL) y HCl 4 M en dioxano (40 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 374,3 [M+H]⁺.

ES 2 326 930 T3

Intermediario C24

(4-Fenil-pteridin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(4-Fenil-pteridin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

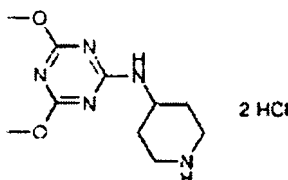
Una mezcla de 2-cloro-4-fenil-pteridina (0,33 g, 1,36 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente de Specs Research Laboratory, Holanda), 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,41 g, 2,04 mmol, 1,5 equiv; disponible comercialmente) y trietilamina (0,28 mL, 0,21 g, 2,04 mmol, 1,5 equiv) en DMAc anhidro (2 mL) y acetonitrilo (9 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 120°C durante 20 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 0,5 g (91%) del compuesto del título. EM (ISP): 407,4 [M+H]⁺.

Paso 2

Una solución de 4-(4-fenil-pteridin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,23 mmol) en HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 307,5 [M+H]⁺.

Intermediario C25

(4,6-Dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1

4-(4,6-Dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazina (1,35 g, 7,68 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 9,98 mmol, 1,3 equiv; disponible comercialmente) en acetonitrilo (16 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 160°C durante 20 min. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) a partir de una solución de NaOH 1 M (200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 2,60 g (100%) del compuesto del título. EM (ISP): 340,4 [M+H]⁺.

Paso 2

Una solución de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,60 g, 7,66 mmol) en HCl 4 M en dioxano (100 mL) se agitó a 0°C durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación asumiendo la desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 240,4 [M+H]⁺.

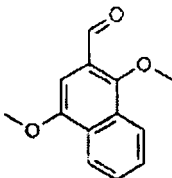
Los intermediarios aldehído D1 a D34 se prepararon siguiendo los precedentes de la bibliografía o en analogía a los precedentes de la bibliografía o como se describe a continuación.

ES 2 326 930 T3

Síntesis de Intermediarios Aldehído D1 a D34 a utilizar en la Tabla 3 y Tabla 4

Intermediario D1

5 *1,4-Dimetoxi-naftaleno-2-carbaldehído [CAS RN 75965-83-2]*

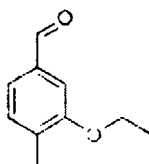


15

El compuesto del título se preparó tratando (1,4-dimetoxi-naftalen-2-il)-metanol (6,5 g, 29,8 mmol, 1,0 equiv, preparado de acuerdo con C. Flader, J. Liu y R. F. Borch J. Med. Chem. 2000, 43, 3157-3167) con MnO₂ activado (25,9 g, 297,8 mmol, 10,0 equiv) en diclorometano durante 4 h, transcurrido dicho tiempo la reacción se filtró a través de Hyflo Super Cel y se concentró mediante evaporación del solvente bajo presión reducida proporcionando 5,1 g (81%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,02 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 8,18-8,30 (m, 2H), 10,58 (s, 1H).

25 Intermediario D2

3-Etoxi-4-metil-benzaldehído [CAS RN 157143-20-9]

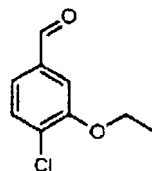


35

El compuesto del título se preparó mediante reacción del 3-hidroxi-4-metil-benzaldehído disponible comercialmente con yoduro de etilo en DMF utilizando K₂CO₃ como base en analogía al procedimiento descrito en M. J. Ashton, D. C. Cook, G. Fenton, J.-A. Karlsson, M. N. Palfreyman, D. Raeburn, A. J. Ratcliffe, J. E. Souness, S. Thuraiatnam y N. Vicker J. Med. Chem. 1994, 37, 1696-1703.

45 Intermediario D3

4-Cloro-3-etoxi-benzaldehído [CAS RN 85259-46-7]



55

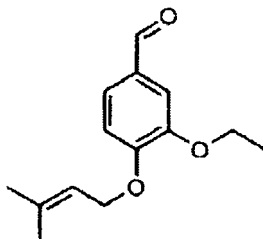
A una solución de ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico (3,0 g, 17,4 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) en DMF (15 mL) se añadió K₂CO₃ (4,81 g, 34,8 mmol, 2,0 equiv) y yoduro de etilo (4,03 mL, 5,97 g, 38,2 mmol, 2,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a ta, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 3,6 g (91%) de 4-cloro-3-etoxi-benzoato de etilo. El éster bruto se disolvió entonces en THF (20 mL) y se enfrió a -78°C bajo Ar. Se añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio (95 mL, 95,0 mmol, 6,0 equiv; 1 M solución en THF) durante un periodo de tiempo de 15 min, el baño de hielo se retiró al completar la adición y se dejó que la reacción alcanzara los 0°C. Tras 1 h la reacción se enfrió a -78°C y el exceso de hidruro se apantalló mediante la adición cuidadosa de una solución de HCl 1 M (10 mL). La mezcla se llevó a ta, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 2,94 g (100%) de 4-cloro-3-etoxi-bencilo alcohol. El alcohol bruto (2,94 g, 15,75 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en diclorometano (15 mL) y se añadió MnO₂ activo (5,48 g, 63,0 mmol,

ES 2 326 930 T3

4,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, transcurrido dicho tiempo la reacción se filtró a través de Hyflo Super Cel y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna sobre sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1) para proporcionar 1,51 g (52%) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,51 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 4,19 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 9,94 (s, 1H).

Intermediario D4

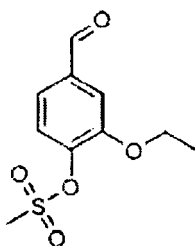
3-Etoxi-4-(3-metil-but-2-enilo)-benzaldehído



El compuesto del título se preparó mediante reacción de 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído con 1-bromo-3-metil-2-buteno en DMF utilizando K_2CO_3 como base en analogía a la preparación de 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario D2).

Intermediario D5

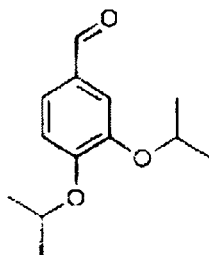
Metanosulfonato de 2-etoxi-4-formil-fenilo



A una solución de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (3,0 g, 18,1 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) y *N,N*-dimetilaminopiridina (2,87 g, 23,5 mmol, 1,3 equiv) en diclorometano (10 mL) bajo Ar a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,68 mL, 2,48 g, 21,7 mmol, 1,2 equiv). Tras la agitación de la mezcla de reacción durante 1 h, se añadió agua (100 mL), la solución se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . La eliminación del solvente mediante evaporación bajo presión reducida proporcionó el compuesto del título en una proporción cuantitativa (4,8 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 3,19 (s, 3H), 4,14 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 9,89 (s, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 14,53, 38,94, 64,99, 112,20, 124,38, 125,17, 136,01, 142,92, 151,63, 190,65. EM (ISP): 245,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario D6

3,4-Diisopropoxi-benzaldehído [CAS RN 64000-54-0]

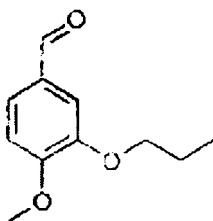


El compuesto del título se preparó mediante reacción de 3,4-dihidroxibenzaldehído con 2-bromopropano en DMF utilizando K_2CO_3 como base en analogía a la preparación de 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario D2).

ES 2 326 930 T3

Intermediario D7

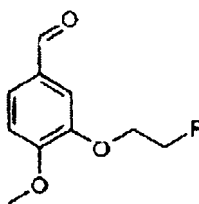
4-Metoxi-3-propoxi-benzaldehído [CAS RN 5922-56-5]



El compuesto del título se preparó mediante reacción de isovanilina con yoduro de propilo en DMF utilizando K₂CO₃ como base en analogía a la preparación de 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (intermediario D2).

Intermediario D8

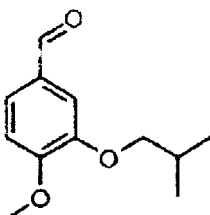
3-(2-Fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído



A una solución de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 66,0 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) en DMF anhidro (40 mL) se añadió K₂CO₃ (13,6 g, 99,0 mmol, 1,5 equiv) y 1-bromo-2-fluoro-etano (9,2 mg, 72,0 mmol, 1,1 equiv) y la mezcla se agitó a ta durante 48 h. El K₂CO₃ se eliminó por filtración y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Se le añadió al residuo una solución saturada de cloruro sódico (100 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto cristalizó a partir de una mezcla de isopropanol/dietiléter para proporcionar 12,69 g (97%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 3,89 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J= 8,4 Hz, J= 1,9 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H). EM (ISP): 198,6 [M+H]⁺.

Intermediario D9

3-Isobutoxi-4-metoxi-benzaldehído [CAS RN 57724-26-2]

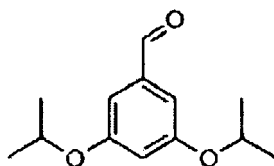


El compuesto del título se preparó mediante reacción de isovanilina con 1-bromo-2-metil propano como se describe en WO 04/000 806 A1 (Elbion AG).

ES 2 326 930 T3

Intermediario D10

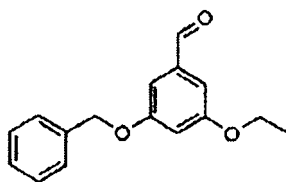
3,5-Diisopropoxi-benzaldehído [CAS RN 94169-64-9]



A una solución de 3,5-dihidroxi-benzaldehído (5,0 g, 36,20 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) en DMF anhidro (30 mL) se le añadió K₂CO₃ (15,0 g, 108,60 mmol, 3,0 equiv) y 2-bromo-propano (13,36 g, 10,20 mL, 108,60 mmol, 3,0 equiv) y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 h. El K₂CO₃ se eliminó por filtración y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Se le añadió al residuo una solución saturada de cloruro sódico (100 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 6,64 g (83%) del compuesto del título y 0,59 g (9%) de 3-hidroxi-5-isopropoxibenzaldehído (intermediario D27, véase *infra*). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 12H), 4,59 (hept, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 2H), 9,88 (s, 1H). EM (ISP): 223,1 [M+H]⁺.

Intermediario D11

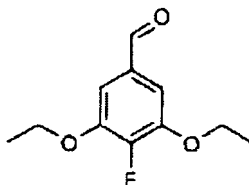
3-Benciloxi-5-etoxi-benzaldehído [CAS RN 227023-81-6]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con PE 0921 116 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario D12

3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzaldehído



Paso 1

terc-Butil-(4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano

A una solución de (4-fluoro-fenil)-metanol (12,16 g, 96,4 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) en DMF anhidro (50 mL) a 0°C bajo Ar se le añadió imidazol (7,22 g, 106,1 mmol, 1,1 equiv) y *terc*-butil-cloro-dimetil-silano (15,99 g, 106,1 mmol, 1,1 equiv). Tras completar la adición se eliminó el baño de enfriamiento y la reacción se agitó durante 18 h a ta. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de carbonato sódico (2 x 100 mL) y cloruro sódico (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando un aceite marrón que se purificó mediante destilación por vacío elevado (pe 32-35°C a 0,1 mbar) para proporcionar 23,0 g (99%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,60 (s, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H). EM (EI): 183,1 [M_{terc}-Bu]⁺.

ES 2 326 930 T3

Paso 2

5-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol

5 A una solución de *terc*-butil-(4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano (5,00 g, 20,8 mmol, 1,0 equiv) en THF anhidro (20 mL) se le añadió a -78°C bajo Ar una solución de *sec*-BuLi (17,6 mL, 22,8 mmol, 1,1 equiv, solución 1,3 M en hexano) durante 30 min. Después se añadió lentamente una solución de trimetil borato (2,37 mL, 2,20 g, 20,8 mmol, 1,0 equiv) en THF anhidro (7,5 mL) durante 30 min y se retiró el baño de enfriamiento. Se añadió lentamente una
10 solución de ácido acético conc. (2,78 mL, 1,87 g, 31,2 mmol, 1,5 equiv) seguido por la adición de una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (2,0 mL, 2,23 g, 22,9 mmol, 1,1 equiv) y la mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 30 min. Tras agitar a t.a. durante otras 4 h, la reacción se extrajo con dietil éter (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH al 10% (2 x 100 mL) y una solución saturada de cloruro sódico (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. se concentró mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (19:1) proporcionando 4,80 g (90%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 4,97 (br s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H). EM (EI): 256,2 [M]⁺.

Paso 3

2-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-fluoro-benceno

A una solución de 5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol (4,60 g, 17,9 mmol, 1,0 equiv) en DMF anhidro (20 mL) a 0°C bajo Ar se añadió imidazol (1,34 g, 19,7 mmol, 1,1 equiv) y *terc*-butil-cloro-dimetilsilano (2,97 g, 19,7 mmol, 1,1 equiv). Tras completar la adición se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó durante
25 18 h a t.a. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de carbonato sódico (2 x 100 mL) y cloruro sódico (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 4,50 g (68%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 4,55 (s, 2H), 6,71-6,74 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H). EM (EI): 370,2 [M]⁺.

30

Paso 4

3-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol

35 A una solución de 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-fluoro-benceno (23,70 g, 63,9 mmol, 1,0 equiv) en THF anhidro (130 mL) se le añadió a -78°C bajo Ar una solución de *sec*-BuLi (54,5 mL, 71,6 mmol, 1,1 equiv, solución 1,3 M en hexano) durante 30 min. Después se añadió lentamente una solución de trimetil borato (7,13 mL, 6,64 g, 63,9 mmol, 1,0 equiv) en THF anhidro (30 mL) durante 30 min y se retiró el baño de enfriamiento. Se añadió lentamente una solución de ácido acético conc. (5,49 mL, 5,76 g, 95,9 mmol, 1,5 equiv)
40 seguido por la adición de una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (6,2 mL, 6,83 g, 70,3 mmol, 1,1 equiv) y la mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 30 min. Tras agitar a t.a. durante otras 4 h, la reacción se extrajo con dietil éter (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH al 10% (2 x 100 mL) y una solución saturada de cloruro sódico (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (19:1) proporcionando 15,80 g (64%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 4,93 (br s, 1H), 6,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H). EM (EI): 329,2 [M-*terc*-Bu]⁺.

45

Paso 5

50

terc-Butil-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano

A una solución de 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol (5,80 g, 15,0 mmol, 1,0 equiv) en DMF (60 mL) se le añadió K₂CO₃ (4,56 g, 33,0 mmol, 2,2 equiv) y bromuro de etilo (2,46 mL, 3,60 g, 33,0 mmol, 2,2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó bajo Ar a 60°C durante 5 h. El K₂CO₃ se eliminó por filtración, la mezcla de reacción bruta se concentró mediante evaporación bajo presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (99:1) proporcionando 3,10 g (63%) del
60 compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,55 (s, 2H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H). EM (ISP): 329,3 [M+H]⁺.

Paso 6

(3,5-Dietoxi-4-fluoro-fenil)-metanol

65

A una solución de *terc*-butil-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano (1,20 g, 3,65 mmol, 1,0 equiv) en metanol (8 mL) se le añadió Dowex 50W-X8 (0,33 g, resina de intercambio de cationes) y la mezcla de reacción se agitó

ES 2 326 930 T3

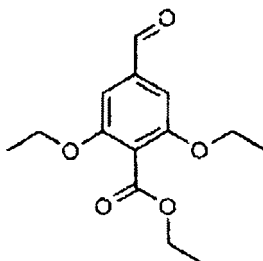
bajo Ar a ta durante 22 h. La resina se eliminó por filtración y la mezcla de reacción se concentró mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título en proporción cuantitativa (0,78 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,57 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 4,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H). EM (EI): 214,2 [M] $^+$.

Paso 7

A una solución de (3,5-dietoxi-4-fluoro-fenil)-metanol (2,30 g, 10,7 mmol, 1,0 equiv) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se añadió MnO_2 activado (2,89 g, 33,3 mmol, 3,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a 50°C y después se filtró a través de Hyflo Super Cel proporcionando tras evaporación del solvente bajo presión reducida 1,90 g (83%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 7,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 9,75 (s, 1H). EM (EI): 212,1 [M] $^+$.

Intermediario D13

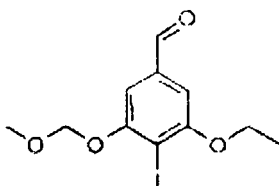
2,6-Dietoxi-4-formil-benzoato de etilo [CAS RN 55687-55-3]



El compuesto del título se preparó como se describe en DE 243 59 34 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario D14

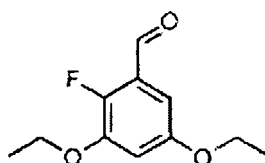
3-Etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-benzaldehído [CAS RN 338451-02-8]



El compuesto del título se preparó como se describe en WO 01/032 633 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario D15

3,5-Dietoxi-2-fluoro-benzaldehído [CAS RN 277324-21-7]

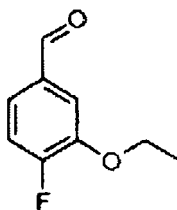


El compuesto del título se preparó como se describe en WO 00/035 858 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

ES 2 326 930 T3

Intermediario D16

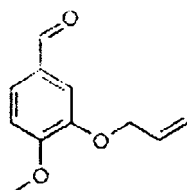
3-Etoxi-4-fluoro-benzaldehído



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario D3) comenzando a partir de ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzoico en un rendimiento general del 73% tras la purificación mediante cromatografía rápida en columna sobre sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10:1). ^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 9,87 (s, 1H). EM (ISP): 186,1 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Intermediario D17

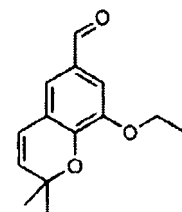
3-Aliloxi-4-metoxi-benzaldehído [CAS RN 225939-36-6]



El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario D2) mediante reacción de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído con bromuro de alilo en DMF utilizando K_2CO_3 como base (véase también A. W. White, R. Almassy, A. H. Calvert, N. J. Curtin, R. J. Griffin, Z. Hostomsky, K. Maegley, D. R. Newell, S. Srinivasan y B. T. Golding J. Med. Chem. 2000, 43, 4084-4097).

Intermediario D18

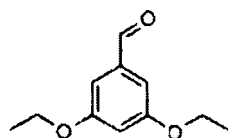
8-Etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído [CAS RN 210404-30-9]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con WO 01/083 476 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario D19

3,5-Dietoxi-benzaldehído [CAS RN 120355-79-5]

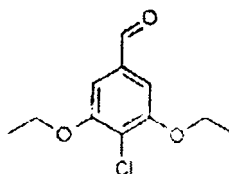


El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario D2) mediante reacción de 3,5-dihidroxibenzaldehído con yoduro de etilo en DMF utilizando K_2CO_3 como base.

ES 2 326 930 T3

Intermediario D20

4-Cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído



Paso 1

4-Cloro-3,5-dietoxi-benzoato de etilo

A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (5,1 g, 20,13 mmol, 1,0 equiv; preparada como se describe en I. Kompis y A. Wick *Helv. Chim. Acta* 1977, 60, 3025-3034) en agua (40 mL) y HCl al 37% (40 mL) a 0°C se le añadió nitrito sódico (1,67 g, 24,16 mmol, 1,2 equiv). Tras 10 min se añadió cloruro de cobre (I) (12,0 g, 120,81 mmol, 6,0 equiv), la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h a 0°C y entonces se retiró el baño de hielo. Tras agitar durante 18 h, la mezcla de reacción bruta se ajustó a pH = 8 mediante la adición de una solución de NaOH 1M y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 5,0 g (91%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,18 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 13,33, 13,66, 60,29, 64,16, 105,75, 115,88, 128,25, 154,49, 165,01. EM (ISP): 273,3 [M+H]⁺.

Paso 2

(4-Cloro-3,5-dietoxi-fenil)-metanol

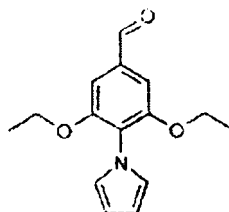
A una solución de 4-cloro-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (5,0 g, 18,33 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (25 mL) se añadió lentamente durante un periodo de tiempo de 15 min bajo un ligero enfriamiento a -30°C una solución de hidruro de diisobutilaluminio (55,0 mL, 55,00 mmol, 3,0 equiv; solución 1 M en THF). Tras 30 min se apantalló el exceso de hidruro mediante la adición cuidadosa de metanol (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla se agitó durante 30 min, se añadió una solución de HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 4,0 g (95%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,93 (br s, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,57 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 14,74, 64,96, 65,18, 104,30, 110,65, 140,29, 155,66. EM (ISP): 231,4 [M+H]⁺.

Paso 3

A una solución de (4-cloro-3,5-dietoxi-fenil)-metanol (4,0 g, 17,34 mmol, 1,0 equiv) en THF (40 mL) se le añadió MnO₂ activado (15,08 g, 173,4 mmol, 10,0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta. La filtración a través de Hyflo Super Cel y la purificación del material bruto mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) y eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionó 3,7 g (92%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 7,07 (s, 2H), 9,89 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 14,61, 65,22, 106,26, 118,64, 135,08, 156,22, 191,01. EM (EI): 229,4 [M]⁺.

Intermediario D21

3,5-Dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído



ES 2 326 930 T3

Paso 1

3,5-Dietoxi-4-pirrol-1-il-benzoato de etilo

5 A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (3,0 g, 11,84 mmol, 1,0 equiv; preparada como se describe en I. Kompis y A. Wick Helv. Chim. Acta 1977, 60, 3025-3034) en heptano (10 mL) y ácido acético conc. (0,2 mL) se le añadió 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (1,88 g, 14,21 mmol, 1,2 equiv). Tras calentar a reflujo durante 5 h, se le agregó un aparato Dean-Stark y la mezcla de reacción se calentó durante un periodo de tiempo adicional de 5 h. La filtración de la mezcla de reacción bruta y la cristalización a 0°C a partir de heptano proporcionó 2,94 g (82%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07-6,08 (m, 2H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,22 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO): δ 14,11, 14,35, 61,06, 64,57, 106,87, 107,64, 122,61, 123,33, 129,29, 153,75, 165,06. EM (ISP): 303,4 [M+H]⁺.

15 Paso 2

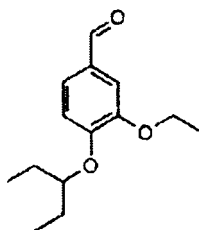
A una solución de 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzoato de etilo (1,51 g, 4,98 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (5 mL) se añadió lentamente durante un periodo de tiempo de 15 min bajo un ligero enfriamiento a 20°C una solución de hidruro de diisobutilaluminio (8,9 mL, 12,45 mmol, 2,5 equiv; solución al 20% en tolueno). Tras 1 h el exceso de hidruro se apantalló mediante la adición cuidadosa de agua (10 mL) y una solución al 28% de NaOH (2 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y la fase orgánica se filtró sobre un Hyflo Super Cel. La fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 50 mL) y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida para proporcionar 1,30 g (100%) de (3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-fenil)-metanol. El alcohol bruto (1,30 g, 4,98 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en tolueno (20 mL) y se añadió MnO₂ activado (7,79 g, 89,5 mmol, 18,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 h, transcurrido dicho tiempo la reacción se filtró a través de Hyflo Super Cel y se concentró proporcionando 1,15 g (rendimiento del 89%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 6,08-6,09 (m, 2H), 6,75-6,76 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 9,89 (s, 1H). EM (ISP): 260,1 [M+H]⁺.

30 Intermediario D22

3-Etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldehído

35

40



45

El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario D2) mediante reacción de 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído con 3-bromo-pentano en DMF utilizando K₂CO₃ como base. EM (ISP): 237,1 [M+H]⁺.

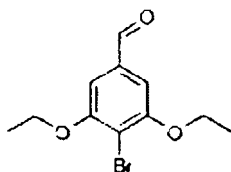
50

Intermediario D23

4-Bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído [CAS RN 363166-11-4]

55

60



65

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 4-bromo-3,5-dihidroxi-benzoico como se describe en S. P. Dudek, H. D. Sikes y C. E. D. Chidsey J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 8033-8038.

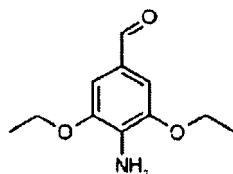
ES 2 326 930 T3

Intermediario D24

4-Amino-3,5-dietoxi-benzaldehído

Paso 1

(4-Amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol



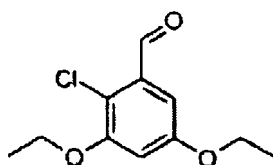
A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (2,8 g, 11,05 mmol, 1,0 equiv; preparada como se describe en I. Kompis y A. Wick *Helv. Chim. Acta* 1977, 60, 3025-3034) en diclorometano (50 mL) a 0°C bajo Ar se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (27,6 mL, 27,64 mmol, 2,5 equiv, solución 1 M en diclorometano) durante un periodo de tiempo de 15 min, el baño de hielo se retiró al completar la adición. Tras 18 h el exceso de hidruro se apantalló mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de tartrato sódico potásico (10 mL). La mezcla solidificada se extrajo con diclorometano (5 x 200 mL) y THF (2 x 150 mL); las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (4:1 → 1:1) proporcionando 1,10 g (47%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,82 (br s, 2H), 4,05 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,50 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 15,03, 64,21, 66,00, 104,51, 125,44, 129,89, 146,71. EM (ISP): 211,9 [M+H]⁺.

Paso 2

A una solución de (4-amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol (0,79 g, 3,74 mmol, 1,0 equiv) en DMF (20 mL) se le añadió MnO₂ activado (1,63 g, 18,70 mmol, 5,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a ta, se filtró a través de Hyflo Super Cel, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ proporcionando 0,69 g (88%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,15 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,50 (br s, 2H), 7,04 (s, 2H), 9,70 (s, 1H). EM (ISP): 210,0 [M+H]⁺.

Intermediario D25

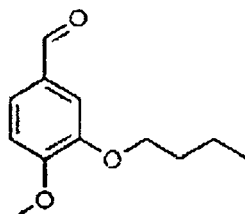
2-Cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído



El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario D2) mediante reacción de 2-cloro-3,5-dihidroxi benzaldehído con yodoetano en DMF utilizando K₂CO₃ como base. EM (ISP): 229,3 [M+H]⁺.

Intermediario D26

3-Butoxi-4-metoxi-benzaldehído

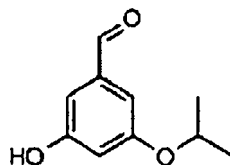


ES 2 326 930 T3

El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario D2) mediante reacción de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído con 4-bromobutano en DMF utilizando K₂CO₃ como base. EM (ISP): 209,1 [M+H]⁺.

5 Intermediario D27

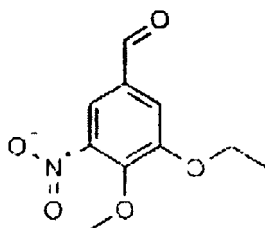
3-Hidroxi-5-isopropoxi-benzaldehído



Aislado como un producto secundario en la síntesis de 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (intermediario D10, véase *supra*). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 4,58 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,28 (br s, 1H), 6,68-6,69 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 9,85 (s, 1H). EM (ISN): 179,1 [M-H]⁻.

Intermediario D28

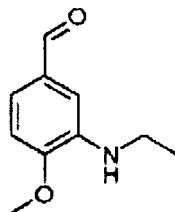
3-Etoxi-4-metoxi-5-nitro benzaldehído



A una solución de 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (6,0 g, 33,3 mmol, 1,0 equiv; disponible comercialmente) en éter dietílico (50 mL) se añadió por goteo ácido nítrico al 65% (4,12 mL, 5,81 g, 59,9 mmol, 1,8 equiv) durante un periodo de 30 min a ta. Tras completar la adición la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El producto de reacción precipitó de la solución, se eliminó por filtración, se lavó con éter dietílico frío (3 x 20 mL) y se secó proporcionando 5,85 g (78%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,53 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 10,40 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 14,34, 56,68, 65,35, 107,31, 110,48, 125,52, 143,56, 152,54, 152,70, 187,60. EM (ISP): 225,9 [M+H]⁺.

Intermediario D29

3-Etilamino-4-metoxi-benzaldehído

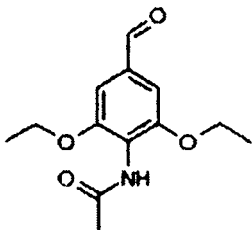


A través de una solución de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-[1,3]dioxolano (1,2 g, 4,63 mmol, 1,0 equiv; preparado como se describe en WO01/74775 A1, Sanofi-Synthelabo) en tolueno (6 mL) se burbujeó con etilamina durante 10 min. A esta solución se le añadió KO^terc-Bu (0,67 g, 6,95 mmol, 1,5 equiv), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,029 g, 0,046 mmol, 0,01 equiv) y tris (dibenciliden-acetona) dipaladio (0) (0,021 g, 0,023 mmol, 0,005 equiv) y la solución se calentó a 110°C bajo irradiación de microondas durante 20 min. Se añadieron unas cuantas gotas de una solución de HCl al 37% y la mezcla de reacción se calentó de nuevo bajo irradiación de microondas a 100°C durante 5 min. La evaporación del solvente y la purificación del producto de reacción bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (7:3) proporcionó 0,52 g (63%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,17 (br s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H). EM (ISP): 179,9 [M+H]⁺.

ES 2 326 930 T3

Intermediario D30

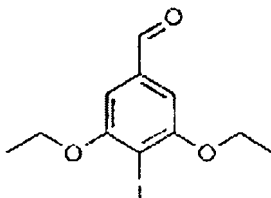
4-Acetimido-3,5-dietoxi-benzaldehído



A una solución de 4-acetilamino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (1,0 g, 3,56 mmol, 1,0 equiv; [CAS RN 142955-43-9] preparado como se describe en PE 488 861 A1, Rhone Poulenc Chimie) en THF anhidro (40 mL) se le añadió hidruro de aluminio litio (0,283 g, 7,47 mmol, 2,1 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se filtró sobre Hyflo Super Cel, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ proporcionando 0,58 g (64%) del bencil alcohol. El producto de reacción bruto (0,39 g, 1,54 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en THF (20 mL) y se añadió MnO₂ activado (1,34 g, 15,40 mmol, 10,0 equiv). Tras agitar a 60°C durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo Super Cel y el solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 0,35 g (90%) del compuesto del título. EM (ISP): 252,1 [M+H]⁺.

Intermediario D31

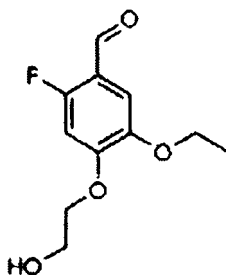
3,5-Dietoxi-4-yodo-benzaldehído [CAS RN 338454-05-0]



El compuesto del título se preparó como se describe en WO 01/326 33 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

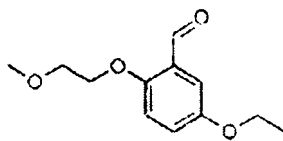
Intermediario D32

5-Etoxi-2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldehído [CAS RN 376600-66-7]



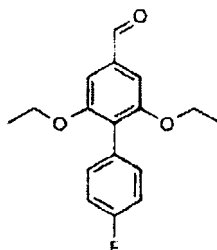
El compuesto del título se preparó de acuerdo con WO 01/090 051 (Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario D33

5-Etoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-benzaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con WO 00/035 858 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario D34

2,6-Dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldehído

3,5-Dietoxi-4-yodo-benzaldehído (14,05 g, 43,89 mmol, 1,0 equiv; intermediario D31) se disolvió bajo Ar en tolueno (180 mL) y agua (20 mL) y se trató sucesivamente con ácido 4-fluorofenil borónico (12,28 g, 87,78 mmol, 2,0 equiv), K₃PO₄ (50,12 g, 236,12 mmol, 5,38 equiv), triciclohexilfosfina (2,80 g, 9,66 mmol, 0,22 equiv), y acetato de paladio (II) (1,08 g, 4,83 mmol, 0,11 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 h bajo la exclusión escrupulosa de oxígeno, cuando GC indicó la ausencia del compuesto yodo inicial. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado/NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 x 100 mL) y agua (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró mediante evaporación bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). La recristalización a partir de hexano/acetato de etilo proporcionó 10,44 g (83%) del compuesto del título como cristales blancos. EM (EI): 288,2 [M]⁺.

Ejemplos 28 a 287

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 27/paso 3 se sintetizaron más derivados de pirimidina y quinazolina a partir de (5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1), (4,6-dimetilpirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2), piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina dibromhidrato (intermediario C3), 2-(piperidin-4-il-amino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario C4), piperidin-4-il-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C5), 2-(piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-ol diclorhidrato (intermediario C6), ácido 2-(piperidin-4-il-amino)-pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C7), (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8), piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9), 4-amino-2-(piperidin-4-il-amino)-pirimidina-5-carbonitrilo diclorhidrato (intermediario C10), (5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11), [5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C12), piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C13), 4-[2-(piperidin-4-il-amino)-pirimidin-5-il]-benzamida diclorhidrato (intermediario C14), (4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-il-amino)-4-trifluoro-metilpirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C15), (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-il-amino)-4-trifluorometil-pirimidin-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C16), piperidin-4-il-(4,6,7-trimetoxi-quinazolin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C17), N⁶-piperidin-4-il-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinazolina-6,8-diamina diclorhidrato (intermediario C18), [4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C19), [6-cloro-4-(2-fluorofenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C20), (6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C21), (6-cloro-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C22), (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C23), (4-fenil-pteridin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C24) y (4,6-dimetoxi-[1,3,5] triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C25) y el correspondiente intermediario benzaldehído como se indica en la Tabla 3. Las piperidinas des-

ES 2 326 930 T3

protegidas se emplearon como la amina libre, como la correspondiente sal de bromhidrato o sal de clorhidrato. En el caso de utilizar la sal de bromhidrato o sal de clorhidrato, se añadió además N-etil diisopropilamina (58,3 mg, 0,45 mmol, 3,0 equiv) o trietilamina (45,5 mg, 0,45 mmol, 3,0 equiv) a la mezcla de reacción. Los resultados se compilan en la Tabla 3 y comprenden del ejemplo 28 al ejemplo 287.

5

TABLA 3

10	N°	PM	Nombre del compuesto	Materiales de partida	ISP o ISN [M+H] ⁺ o [M- 15 H] ⁻ encontrado
20	28	406,53	[1-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-etilpirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 1,4- dimetoxi-naftaleno-2-carbaldehído (intermediario D1)	[M+H] ⁺ 407,3
35	29	354,0	[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-il]-(5-etilpirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario D2)	[M+H] ⁺ 355,5
50	30	374,92	[1-(4-Cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(5-etilpirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario D3)	[M+H] ⁺ 375,5
65	31	356,47	2-etoxi-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-	5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3-	[M+H] ⁺ 357,3

ES 2 326 930 T3

		piperidin-1-ilmetil]-fenol	etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	
32	398,55	[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-(5-etilpirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 399,3
33	424,59	{1-[3-etoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3-etoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-benzalaldehído (intermediario D4)	[M+H]+ 425,4
34	434,56	metanosulfonato de 2-etoxi- 4-[4-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenilo	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y metanosulfonato de 2-etoxi-4-formil-fenilo (intermediario D5)	[M+H]+ 435,4
35	412,58	[1-(3,4-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3,4-diisopropoxibenzaldehído (intermediario D6)	[M+H]+ 413,4

ES 2 326 930 T3

36	384,52	(5-etil-pirimidin-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído (intermediario D7)	[M+H] ⁺ 385,4
37	388,49	(5-etil-pirimidin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-il}-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibenzaldehído (intermediario D8)	[M+H] ⁺ 389,3
38	398,55	(5-etil-pirimidin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario D9)	[M+H] ⁺ 399,3
39	412,58	[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]- (5-etilpirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (intermediario D10)	[M+H] ⁺ 413,4
40	446,59	[1-(3-benciloxi-5-etoxibencil)-piperidin-4-il]- (5-etilpirimidin-	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3-benciloxi-5-etoxi-	[M+H] ⁺ 447,3

ES 2 326 930 T3

		2-il)-amina	benzaldehído (intermediario D11)	
41	402,51	[1-(3,5-Dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]- (5-etilpirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario D12)	[M+H] ⁺ 403,4
42	456,59	2,6-dietoxi-4-[4-(5-etilpirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-benzoato de etilo	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 2,6-dietoxi-4-formil-benzoato de etilo (intermediario D13)	[M+H] ⁺ 457,4
43	526,42	[1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxibencil)-piperidin-4-il]- (5-etilpirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxibenzaldehído (intermediario D14)	[M+H] ⁺ 527,1
44	402,51	[1-(3,5-dietoxi-2-fluorobencil)-piperidin-4-il]- (5-etilpirimidin-2-il)-amina	(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C1) y 3,5-dietoxi-2-fluoro-benzaldehído (intermediario D15)	[M+H] ⁺ 403,4
45	354,50	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-	[M+H] ⁺ 355,4

ES 2 326 930 T3

5		[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-	amina diclorhidrato	
10		piperidin-4-il]-	(intermediario C2) y 3-	
		amina	etoxi-4-	
			metilbenzaldehído	
			(intermediario D2)	
15	46	358,46	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-	[M+H] ⁺ 359,3
20		[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-	amina diclorhidrato	
25		piperidin-4-il]-	(intermediario C2) y 3-	
		amina	etoxi-4-	
			fluorobenzaldehído	
30			(intermediario D16)	
35	47	374,92	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-	[M+H] ⁺ 375,3
40		[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-	amina diclorhidrato	
45		piperidin-4-il]-	(intermediario C2) y 4-	
		(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-	cloro-3-	
		amina	etoxibenzaldehído	
			(intermediario D3)	
50	48	356,47	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-	[M+H] ⁺ 357,3
55		ilamino)-	amina diclorhidrato	
60		piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-	(intermediario C2) y 3-	
		fenol	etoxi-4-	
			hidroxibenzaldehído	
65			(disponible	
			comercialmente)	
	49	370,50	(4,6-dimetil-pirimidin-	[M+H] ⁺ 371,2

ES 2 326 930 T3

5		pirimidin-2-il)-	2-il)-piperidin-4-il-	
10		[1-(3-etoxi-4-	amina diclorhidrato	
15		metoxibencil)-	(intermediario C2) y 3-	
		piperidin-4-il]-	etoxi-4-	
		amina	metoxibenzaldehído	
			(disponible	
			comercialmente)	
20	50	(4,6-dimetil-	(4,6-dimetil-pirimidin-	[M+H]+ 399,4
25		pirimidin-2-il)-	2-il)-piperidin-4-il-	
30		[1-(3-etoxi-4-	amina diclorhidrato	
35		isopropoxibencil)-	(intermediario C2) y 3-	
		piperidin-4-il]-	etoxi-4-	
		amina	isopropoxibenzaldehído	
			(disponible	
			comercialmente)	
40	51	(4,6-dimetil-	(4,6-dimetil-pirimidin-	[M+H]+ 385,4
45		pirimidin-2-il)-	2-il)-piperidin-4-il-	
50		[1-(4-metoxi-3-	amina diclorhidrato	
		propoxibencil)-	(intermediario C2) y 4-	
		piperidin-4-il]-	metoxi-3-	
		amina	propoxibenzaldehído	
			(intermediario D7)	
55	52	(4,6-dimetil-	(4,6-dimetil-pirimidin-	[M+H]+ 389,3
60		pirimidin-2-il)-	2-il)-piperidin-4-il-	
65		{1-[3-(2-fluoro-	amina diclorhidrato	
		etoxi)-4-metoxi-	(intermediario C2) y 3-	
		bencil]-piperidin-	(2-fluoro-etoxi)-4-	
		4-il}-amina	metoxibenzaldehído	

ES 2 326 930 T3

			(intermediario D8)	
5	53	382,51	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3-aliloxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario D17)	[M+H] ⁺ 383,3
10				
15				
20				
	54	398,55	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario D9)	[M+H] ⁺ 399,4
25				
30				
35				
	55	422,57	(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (intermediario D18)	[M+H] ⁺ 423,3
40				
45				
50				
55	56	384,52	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D19)	[M+H] ⁺ 385,4
60				
65				

ES 2 326 930 T3

57	412,58	[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]- (4,6-dimetil- pirimidin-2-il)- amina	(4,6-dimetil-pirimidin- 2-il)-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3,5- diisopropoxibenzaldehído (intermediario D10)	[M+H] ⁺ 413,4
58	402,51	[1-(3,5-dietoxi-4- fluorobencil)- piperidin-4-il]- (4,6-dimetil- pirimidin-2-il)- amina	(4,6-dimetil-pirimidin- 2-il)-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3,5-dietoxi-4-fluoro- benzalaldehído (intermediario D12)	[M+H] ⁺ 403,4
59	418,97	[1-(4-cloro-3,5- dietoxibencil)- piperidin-4-il]- (4,6-dimetil- pirimidin-2-il)- amina	(4,6-dimetil-pirimidin- 2-il)-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C2) y 4- cloro-3,5- dietoxibenzaldehído (intermediario D20)	[M+H] ⁺ 419,2
60	449,60	[1-(3,5-dietoxi-4- pirrol-1- ilbencil)- piperidin-4-il]- (4,6-dimetil- pirimidin-2-il)- amina	(4,6-dimetil-pirimidin- 2-il)-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1- ilbenzalaldehído (intermediario D21)	[M+H] ⁺ 450,3

ES 2 326 930 T3

61	362,48	(4,6-dimetil- pirimidin-2-il)- [1-(2-fenil-1H- imidazol-4- ilmetil)- piperidin-4-il]- amina	(4,6-dimetil-pirimidin- 2-il)-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C2) y 2- fenil-3H-imidazol-4- carbaldehído (disponible comercialmente)	[M+H] ⁺ 363,4
62	346,16	[1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4-il]- pirimidin-2-il- amina	piperidin-4-il- pirimidin-2-il-amina dibromhidrato (intermediario C3) y 4- cloro-3- etoxibenzaldehído (intermediario D3)	[M+H] ⁺ 347,2
63	342,21	[1-(3-etoxi-4- metoxibencil)- piperidin-4-il]- pirimidin-2-il- amina	piperidin-4-il- pirimidin-2-il-amina dibromhidrato (intermediario C3) y 3- etoxi-4- metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H] ⁺ 343,3
64	398,27	{1-[3-etoxi-4-(1- etilpropoxi)- bencil]-piperidin- 4-il}-pirimidin-2- il-amina	piperidin-4-il- pirimidin-2-il-amina dibromhidrato (intermediario C3) y 3- etoxi-4-(1-etilpropoxi)- benzaldehído	[M+H] ⁺ 399,3

ES 2 326 930 T3

			(intermediario D22)	
5	65	356,22	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	[M+H] ⁺ 357,3
10			dibromhidrato	
15			(intermediario C3) y 3,5-dietoxi-benzaldehído	
			(intermediario D19)	
20	66	384,25	[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	[M+H] ⁺ 385,3
25			dibromhidrato	
30			(intermediario C3) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído	
35			(intermediario D10)	
40	67	374,21	[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	[M+H] ⁺ 375,3
45			dibromhidrato	
50			(intermediario C3) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído	
			(intermediario D12)	
55	68	390,18	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	[M+H] ⁺ 391,2
60			dibromhidrato	
65			(intermediario C3) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído	
			(intermediario D20)	

ES 2 326 930 T3

69	434,13	[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina dibromhidrato (intermediario C3) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D23)	[M+H] ⁺ 435,2
70	371,23	[1-(4-amino-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina dibromhidrato (intermediario C3) y 4-amino-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D24)	[M+H] ⁺ 372,3
71	421,25	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina dibromhidrato (intermediario C3) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzalaldehído (intermediario D21)	[M+H] ⁺ 422,3
72	390,18	[1-(2-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina	piperidin-4-il-pirimidin-2-il-amina dibromhidrato (intermediario C3) y 2-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D25)	[M+H] ⁺ 391,2

ES 2 326 930 T3

73	384,48	2-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario C4) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (intermediario D2)	[M+H] ⁺ 385,4
74	404,90	2-[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario C4) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (intermediario D3)	[M+H] ⁺ 405,4
75	428,53	2-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario C4) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario D9)	[M+H] ⁺ 429,4
76	414,51	2-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de	2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario C4) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D19)	[M+H] ⁺ 415,4

ES 2 326 930 T3

		metilo		
77	442,56	2-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario C4) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (intermediario D10)	[M+H]+ 443,4
78	432,50	2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario C4) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (intermediario D12)	[M+H]+ 433,3
79	448,95	2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario C4) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D20)	[M+H]+ 449,2
80	479,58	2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-ilamino]-	2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario C4) y	[M+H]+ 480,3

ES 2 326 930 T3

5		pirimidina-4-carboxilato de metilo	3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (intermediario D21)	
10	81	439,48	[1-(4-amino-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina (intermediario C5) y 4-amino-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D24)	[M+H] ⁺ 440,3
15				
20				
25				
30	82	489,55	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina (intermediario C5) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (intermediario D21)	[M+H] ⁺ 490,3
35				
40				
45				
50	83	362,86	2-[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol (intermediario C6) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (intermediario D3)	[M+H] ⁺ 363,4
55				
60				
65	84	400,52	2-[1-(3,5-diisopropoxibencil-pirimidin-4-ol	[M+H] ⁺ 401,4

ES 2 326 930 T3

5		-piperidin-4-ilamino]-	diclorhidrato	
10		pirimidin-4-ol	(intermediario C6) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (intermediario D10)	
15	85	387,48	2-[1-(4-amino-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol	[M+H]+ 388,5
20			diclorhidrato (intermediario C6) y 4-amino-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D24)	
25				
30	86	437,54	2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ol	[M+H]+ 438,6
35			diclorhidrato (intermediario C6) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (intermediario D21)	
40				
45				
50	87	370,45	ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico	[M+H]+ 371,2
55			diclorhidrato (intermediario C7) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (intermediario D2)	
60				
65	88	390,87	ácido 2-[1-(4-	[M+H]+ 391,2

ES 2 326 930 T3

5		cloro-3-	ilamino)-pirimidina-5-	
		etoxibencil)-	carboxílico	
10		piperidin-4-	diclorhidrato	
		ilamino]-	(intermediario C7) y 4-	
15		pirimidina-5-	cloro-3- etoxi-	
		carboxílico	benzaldehído	
			(intermediario D3)	
20	89	414,51	ácido 2-[1-(3-	[M+H] ⁺ 415,4
		isobutoxi-4-	ilamino)-pirimidina- 5-	
25		metoxibencil)-	carboxílico	
		piperidin-4-	diclorhidrato	
30		ilamino]-	(intermediario C7) y 3-	
		pirimidina-5-	isobutoxi- 4-metoxi-	
35		carboxílico	benzaldehído	
			(intermediario D9)	
40	90	434,92	ácido 2-[1-(4-	[M+H] ⁺ 415,4
		cloro-3,5-	ilamino)-pirimidina-5-	
45		dietoxibencil)-	carboxílico	
		piperidin-4-	diclorhidrato	
50		ilamino]-	(intermediario C7) y 4-	
		pirimidina-5-	cloro-3,5- dietoxi-	
55		carboxílico	benzaldehído	
			(intermediario D20)	
60	91	386,50	(4,6-dimetoxi-	[M+H] ⁺ 387,3
		pirimidin-2-il)-	2-il)-piperidin-4-il-	
65		[1-(3-386,50	amina diclorhidrato	
		etoxi-4-	(intermediario C8) y 3-	
		metilbencil)-	etoxi-4-	

ES 2 326 930 T3

5		etoxi-4-	metilbenzaldehído	
10		metilbencil)-	(intermediario D2)	
		piperidin-4-il]-		
		amina		
15	92	(4,6-dimetoxi-	(4,6-dimetoxi-pirimidin-	[M+H] ⁺ 391,2
20		pirimidin-2-il)-	2-il)-piperidin-4-il-	
25		[1-(3-etoxi-4-	amina diclorhidrato	
		fluoro-bencil)	(intermediario C8) y 3-	
		piperidin-4-il]-	etoxi-4-	
		amina	fluorobenzaldehído	
			(intermediario D 16)	
30	93	[1-(4-cloro-3-	(4,6-dimetoxi-pirimidin-	[M+H] ⁺ 407,3
35		etoxibencil)-	2-il)-piperidin-4-il-	
40		piperidin-4-il]-	amina diclorhidrato	
		(4,6-dimetoxi-	(intermediario C8) y 4-	
		pirimidin-2-il)-	cloro-3-	
		amina	etoxibenzaldehído	
			(intermediario D3)	
45	94	4-[4-(4,6-	(4,6-dimetoxi-pirimidin-	[M+H] ⁺ 389,3
50		dimetoxi-	2-il)-piperidin-4-il-	
55		pirimidin-2-	amina diclorhidrato	
		ilamino)-	(intermediario C8) y 3-	
		piperidin-1-	etoxi-4-	
60		ilmetil]-2 etoxi-	hidroxibenzaldehído	
		fenol	(disponible	
			comercialmente)	
65	95	(4,6-dimetoxi-	(4,6-dimetoxi-pirimidin-	[M+H] ⁺ 431,4
		pirimidin-2-il)-	2-il)-piperidin-4-il-	

ES 2 326 930 T3

5		[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	
10				
15				
20	96	466,56	metanosulfonato de (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y metanosulfonato de 2-etoxi-4-formil-fenilo (intermediario D5)	[M+H] ⁺ 467,3
25				
30				
35	97	420,48	(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-il}-amina	[M+H] ⁺ 421,3
40				
45				
50				
55	98	414,51	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina	[M+H] ⁺ 415,4
60				
65				

ES 2 326 930 T3

99	430, 55	[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina	(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario D26)	[M+H] ⁺ 431,4
100	454, 57	(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (intermediario D17)	[M+H] ⁺ 455,3
101	416, 52	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina	(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D 19)	[M+H] ⁺ 417,4
102	402, 49	3-[4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxi-fenol	(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-hidroxi-5-isopropoxibenzaldehído (intermediario D27)	[M+H] ⁺ 403,4
103	444, 58	[1-(3,5-	(4,6-dimetoxi-pirimidin-	[M+H] ⁺ 445,4

ES 2 326 930 T3

5		diisopropoxibencil	2-il)-piperidin-4-il-	
		) -piperidin-4-il]-	amina diclorhidrato	
10		(4,6-dimetoxi-	(intermediario C8) y	
		pirimidin-2-il)-	3,5-	
15		amina	diisopropoxibenzaldehído	
			(intermediario D10)	
20	104	[1-(3,5-dietoxi-4-	(4,6-dimetoxi-pirimidin-	[M+H] ⁺ 435,4
		fluorobencil)-	2-il)-piperidin-4-il-	
		piperidin-4-il]-	amina diclorhidrato	
25		(4,6-dimetoxi-	(intermediario C8) y	
		pirimidin-2-il)-	3,5-dietoxi-4-	
30		amina	fluorobenzaldehído	
			(intermediario D12)	
35	105	[1-(4-bromo-3,5-	(4,6-dimetoxi-pirimidin-	[M+H] ⁺ 496,8
		dietoxibencil)-	2-il)-piperidin-4-il-	
40		piperidin-4-il]-	amina diclorhidrato	
		(4,6-dimetoxi-	(intermediario C8) y 4-	
45		pirimidin-2-il)-	bromo-3,5-	
		amina	dietoxibenzaldehído	
			(intermediario D23)	
50	106	(4,6-dimetoxi-	(4,6-dimetoxi-pirimidin-	[M+H] ⁺ 559,2
		pirimidin-2-il)-	2-il)-piperidin-4-il-	
55		[1-(3-etoxi-4-	amina diclorhidrato	
		yodo-5-	(intermediario C8) y 3-	
60		metoximetoxibencil	etoxi-4-yodo-5-	
		) -piperidin-4-il]-	metoximetoxi-	
65		amina	benzalaldehído	
			(intermediario D14)	

ES 2 326 930 T3

107	481,60	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C8) y (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-ilbenzaldehído amina (intermediario D21)	[M+H] ⁺ 482,4
108	447,49	(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-5-nitro-bencil)-piperidin-4-il]-amina (intermediario C8) y 3-etoxi-4-metoxi-5-nitrobenzaldehído (intermediario D28)	[M+H] ⁺ 448,2
109	401,51	(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-[1-(3-etilamino-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina (intermediario C8) y 3-etilamino-4-metoxibenzaldehído (intermediario D29)	[M+H] ⁺ 402,4
110	428,55	[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído	[M+H] ⁺ 429,5

ES 2 326 930 T3

		amina	(intermediario D16)	
111	445,01	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario D3)	piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario D3)	[M+H]+ 445,3
112	426,56	2-etoxi-4-[4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 427,3
113	458,58	{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-(2-fluoroetoxi)-4-metoxi-benzaldehído (intermediario D8)	[M+H]+ 459,4
114	452,60	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-	piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-	[M+H]+ 453,2

ES 2 326 930 T3

		(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldehído (intermediario D17)	
115	492,66	[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (intermediario D18)	[M+H]+ 493,4
116	454,61	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina	piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D19)	[M+H]+ 455,3
117	440,59	3-isopropoxi-5-[4-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-	piperidin-4-il-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-hidrox-5-isopropoxi-benzaldehído	[M+H]+ 441,5

ES 2 326 930 T3

		ilmetil]-fenol	(intermediario D27)	
5	118	472,60	1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario D12)	[M+H]+ 473,3
10				
15				
20				
25	119	519,69	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-(5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-furo[3,4-d]pirimidin-2-il)-amina (intermediario C9) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (intermediario D21)	[M+H]+ 520,4
30				
35				
40				
45				
50	120	366,47	4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo diclorhidrato (intermediario C10) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (intermediario D2)	[M+H]+ 367,2
55				
60				
65	121	370,43	4-amino-2-[1-(3-	[M+H]+ 371,2

ES 2 326 930 T3

5		etoxi-4-	ilamino)-pirimidina-5-	
		fluorobencil)-	carbonitrilo	
10		piperidin-4-	diclorhidrato	
		ilamino]-	(intermediario C10) y 3-	
15		pirimidina-5-	etoxi-4-	
		carbonitrilo	fluorobenzaldehído	
			(intermediario D16)	
20	122	386,89	4-amino-2-[1-(3-	[M+H] ⁺ 387,3
		etoxi-4-metoxi-	ilamino)-pirimidina-5-	
25		bencil)-piperidin-	carbonitrilo	
		4-ilamino]-	diclorhidrato	
30		pirimidina-5-	(intermediario C10) y 4-	
		carbonitrilo	cloro-3-	
35			etoxibenzaldehído	
			(intermediario D3)	
40	123	382,47	4-amino-2-[1-(3-	[M+H] ⁺ 383,3
		etoxi-4-metoxi-	ilamino)-pirimidina-5-	
45		bencil)-piperidin-	carbonitrilo	
		4-ilamino]-	diclorhidrato	
50		pirimidina-5-	(intermediario C10) y 3-	
		carbonitrilo	etoxi-4-	
55			metoxibenzaldehído	
			(disponible	
			comercialmente)	
60	124	410,52	4-amino-2-[1-(3-	[M+H] ⁺ 411,4
		isobutoxi-4-	ilamino)-pirimidina-5-	
65		metoxi-bencil)-	carbonitrilo	
		piperidin-4-	diclorhidrato	

ES 2 326 930 T3

5		ilamino]-	(intermediario C10) y 3-	
10		pirimidina-5-	isobutoxi-4-	
		carbonitrilo	metoxibenzaldehído	
			(intermediario D9)	
15	125	4-amino-2-[1-(3-	4-amino-2-(piperidin-4-	[M+H] ⁺ 411,4
20	410,52	etoxi-4-	ilamino)-pirimidina-5-	
		isopropoxi-	carbonitrilo	
		bencil)-piperidin-	diclorhidrato	
25		4-ilamino]-	(intermediario C10) y 3-	
30		pirimidina-5-	etoxi-4-	
		carbonitrilo	isopropoxibenzaldehído	
			(disponible	
			comercialmente)	
35	126	4-amino-2-{1-[3-	4-amino-2-(piperidin-4-	[M+H] ⁺ 439,3
40	438,58	etoxi-4-(1-etil-	ilamino)-pirimidina-5-	
		propoxi)-bencil]-	carbonitrilo	
		piperidin-4-	diclorhidrato	
45		ilamino}-	(intermediario C10) y 3-	
50		pirimidina-5-	etoxi-4-(1-etilpropoxi)-	
		carbonitrilo	benzalaldehído	
			(intermediario D22)	
55	127	4-amino-2-{1-[3-	4-amino-2-(piperidin-4-	[M+H] ⁺ 401,3
60	400,46	(2-fluoro-etoxi)-	ilamino)-pirimidina-5-	
		4-metoxi-bencil]-	carbonitrilo	
		piperidin-4-	diclorhidrato	
65		ilamino}-	(intermediario C10) y 3-	
		pirimidina-5-	(2-fluoro-etoxi)-4-	
		carbonitrilo	metoxibenzaldehído	

ES 2 326 930 T3

			(intermediario D8)	
5	128	394,48	2-[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-4-amino-pirimidina-5-carbonitrilo (intermediario C10) y 3-aliloxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario D17)	[M+H] ⁺ 395,3
10				
15				
20				
25	129	410,52	4-amino-2-[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo (intermediario C10) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario D26)	[M+H] ⁺ 411,4
30				
35				
40				
45	130	434,54	4-amino-2-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo (intermediario C10) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (intermediario D18)	[M+H] ⁺ 435,4
50				
55				
60				
65	131	396,49	4-amino-2-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-	[M+H] ⁺ 397,3
			carbonitrilo	

ES 2 326 930 T3

5		ilamino]-	diclorhidrato	
10		pirimidina-5-	(intermediario C10) y	
		carbonitrilo	3,5-dietoxi-benzaldehído	
			(intermediario D19)	
15	132 382,47	4-amino-2-[1-(3-	4-amino-2-(piperidin-4-	[M+H] ⁺ 383,3
20		hidroxi-5-	ilamino)-pirimidina-5-	
		isopropoxi-	carbonitrilo	
25		bencil)-piperidin-	diclorhidrato	
		4-ilamino]-	(intermediario C10) y 3-	
30		pirimidina-5-	hidroxi-5-	
		carbonitrilo	isopropoxibenzaldehído	
			(intermediario D27)	
35	133 424,55	4-amino-2-[1-(3,5-	4-amino-2-(piperidin-4-	[M+H] ⁺ 425,3
40		diisopropoxibencil	ilamino)-pirimidina-5-	
		)-piperidin-4-	carbonitrilo	
45		ilamino]-	diclorhidrato	
		pirimidina-5-	(intermediario C10) y	
		carbonitrilo	3,5-	
			diisopropoxibenzaldehído	
			(intermediario D10)	
50	134 414,49	4-amino-2-[1-(3,5-	4-amino-2-(piperidin-4-	[M+H] ⁺ 415,4
55		dietoxi-4-fluoro-	ilamino)-pirimidina-5-	
		bencil)-piperidin-	carbonitrilo	
60		4-ilamino]-	diclorhidrato	
		pirimidina-5-	(intermediario C10) y	
65		carbonitrilo	3,5-dietoxi-4-	
			fluorobenzaldehído	
			(intermediario D12)	

ES 2 326 930 T3

135	430,94	4-amino-2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo	4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo diclorhidrato (intermediario C10) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D20)	[M+H] ⁺ 431,3
136	475,40	4-amino-2-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo	4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo diclorhidrato (intermediario C10) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D23)	[M+H] ⁺ 476,6
137	538,39	4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo	4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo diclorhidrato (intermediario C10) y 3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxibenzaldehído (intermediario D14)	[M+H] ⁺ 539,3
138	461,57	4-amino-2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-	4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	[M+H] ⁺ 462,6

ES 2 326 930 T3

5		piperidin-4-ilamino]-	diclorhidrato	
10		pirimidina-5-carbonitrilo	(intermediario C10) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (intermediario D21)	
15	139	4-amino-2-[1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-	4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	[M+H] ⁺ 431,3
20		pirimidina-5-carbonitrilo	diclorhidrato	
25			(intermediario C10) y 2-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído	
30			(intermediario D25)	
35	140	[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-il]-	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina	[M+H] ⁺ 403,3
40		(5-fenilpirimidin-2-il)-amina	diclorhidrato	
45			(intermediario C11) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído	
50			(intermediario D2)	
55	141	[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina	[M+H] ⁺ 407,3
60		(5-fenilpirimidin-2-il)-amina	diclorhidrato	
65			(intermediario C11) y 3-etoxi-4-fluorobenzenalaldehído	
			(intermediario D 16)	
	142	[1-(4-cloro-3-	(5-fenil-pirimidin-2-	[M+H] ⁺ 423,3

ES 2 326 930 T3

		etoxibencil)- piperidin-4-il]- (5-fenilpirimidin- 2 il)-amina	il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 4- cloro-3- etoxibenzaldehído (intermediario D3)	
143	404,22	2-etoxi-4-[4-(5- fenilpirimidin-2- ilamino)- piperidin-1- ilmetil]-fenol	(5-fenil-pirimidin-2- il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3- etoxi-4-hidroxi- benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 405,3
144	418,24	[1-(3-etoxi-4- metoxibencil)- piperidin-4-il] (5-fenilpirimidin- 2-il)-amina	(5-fenil-pirimidin-2- il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3- etoxi-4-metoxi- benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 419,3
145	446,27	[1-(3-etoxi-4- isopropoxibencil)- piperidin-4-il]- (5-fenilpirimidin- 2-il)-amina	(5-fenil-pirimidin-2- il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3- etoxi-4-isopropoxi- benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 447,3
146	474,3	{1-[3-etoxi-4-(1-	(5-fenil-pirimidin-2-	[M+H]+ 475,3

ES 2 326 930 T3

		etilpropoxi)- bencil]-piperidin- 4-il)-(5-fenil- pirimidin-2-il)- amina	il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3- etoxi-4-(1-etil- propoxi)-benzaldehído (intermediario D22)	
147	436,23	{1-[3-(2-fluoro- etoxi)-4-metoxi- bencil]-piperidin- 4-il)-(5-fenil- pirimidin-2-il)- amina	(5-fenil-pirimidin-2- il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3- (2-fluoroetoxi)-4- metoxi-benzaldehído (intermediario D8)	[M+H]+ 437,3
148	430,24	[1-(3-aliloxi-4- metoxibencil)- piperidin-4-il]- (5-fenilpirimidin- 2-il)-amina	(5-fenil-pirimidin-2- il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3- aliloxi-4-metoxi- benzaldehído (intermediario D17)	[M+H]+ 431,3
149	470,27	[1-(8-etoxi-2,2- dimetil-2H-cromen- 6-ilmetil)- piperidin-4-il]- (5-fenil- pirimidin-2-il)- amina	(5-fenil-pirimidin-2- il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 8- etoxi-2,2-dimetil-2H- cromeno-6-carbaldehído (intermediario D18)	[M+H]+ 471,3
150	432,25	[1-(3,5-dietoxi-	(5-fenil-pirimidin-2-	[M+H]+ 433,3

ES 2 326 930 T3

		bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina	il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D19)	
151	418,24	3-isopropoxi-5-[4-(5-fenilpirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3-hidroxi-5-isopropoxi-benzaldehído (intermediario D27)	[M+H]+ 419,3
152	460,28	[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-(5-fenilpirimidin-2-il)-amina	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (intermediario D10)	[M+H]+ 461,3
153	450,24	[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-(5-fenilpirimidin-2-il)-amina	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C11) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario D12)	[M+H]+ 451,3
154	466,21	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina	[M+H]+ 467,3

ES 2 326 930 T3

5		piperidin-4-il]-	diclorhidrato	
10		(5-fenilpirimidin-2-il)-amina	(intermediario C11) y 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído	
15	155	[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina	[M+H] ⁺ 511,2
20		(5-fenilpirimidin-2-il)-amina	diclorhidrato	
25			(intermediario C11) y 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído	
30			(intermediario D23)	
35	156	[1-(4-amino-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina	[M+H] ⁺ 448,3
40		(5-fenilpirimidin-2-il)-amina	diclorhidrato	
45			(intermediario C11) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído	
50			(intermediario D24)	
55	157	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina	[M+H] ⁺ 498,3
60		(5-fenilpirimidin-2-il)-amina	diclorhidrato	
65			(intermediario C11) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzalaldehído	
			(intermediario D21)	
	158	[1-(2-fenil-1H-imidazol-4-	(5-fenil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina	[M+H] ⁺ 411,3

ES 2 326 930 T3

5		ilmetil)-	diclorhidrato	
10		piperidin-4-il]-	(intermediario C11) y 2-	
		(5-fenil-	fenil-3 <i>H</i> -imidazol-4-	
		pirimidin-2-il)-	carbaldehído (disponible	
		amina	comercialmente)	
15	159	432,57	[1-(3-etoxi-4-	[5-(4-metoxi-fenil)-
		metilbencil)-	pirimidin-1-il]-	[M+H] ⁺ 433,3
20		piperidin-4-il]-	piperidin-4-il-amina	
		[5-(4-metoxi-	diclorhidrato	
25		fenil)-[5-(4-	(intermediario C12) y 3-	
		metoxifenil)-	etoxi-4-	
30		etoxi-4-	metilbenzaldehído	
		metilpirimidin-2-	(intermediario D2)	
		il]-amina		
35	160	436,53	[1-(3-etoxi-4-	[5-(4-metoxi-fenil)-
		fluorobencil)-	pirimidin-2-il]-	[M+H] ⁺ 437,3
40		piperidin-4-il]-	piperidin-4-il-amina	
		[5-(4-metoxi-	diclorhidrato	
45		fenil)-pirimidin-	(intermediario C12) y 3-	
		2-il]-amina	etoxi-4-	
50			fluorobenzaldehído	
			(intermediario D16)	
55	161	452,99	[1-(4-cloro-3-	[5-(4-metoxi-fenil)-
		etoxibencil)-	pirimidin-2-il]-	[M+H] ⁺ 453,6
60		piperidin-4-il]-	piperidin-4-il-amina	
		[5-(4-metoxi-	diclorhidrato	
65		fenil)-pirimidin-	(intermediario C12) y 4-	
		2-il]-amina	cloro-3-	

ES 2 326 930 T3

			etoxibenzaldehído (intermediario D3)	
162	434,54	2-etoxi-4-{4-[5-(4-metoxifenil)- pirimidin-2-ilamino]- piperidin-1-ilmetil}-fenol	[5-(4-metoxi-fenil)- pirimidin-2-il]- piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C12) y 3- etoxi-4- hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 435,4
163	448,57	[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)- piperidin-4-il]- [5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin- 2-il]-amina	[5-(4-metoxi-fenil)- pirimidin-2-il]- piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C12) y 3- etoxi-4- metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 449,2
164	462,59	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin- 4-il]-[5-(4-metoxifenil)- pirimidin-2-il]- amina	[5-(4-metoxi-fenil)- pirimidin-2-il]- piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C12) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D19)	[M+H]+ 463,3
165	490,65	[1-(3,5-	[5-(4-metoxi-fenil)-	[M+H]+ 491,4

ES 2 326 930 T3

5		diisopropoxibencil	pirimidin-2-il]-	
		) - piperidin-4-il]-	piperidin-4-il-amina	
10		[5-(4-metoxi-	diclorhidrato	
		fenil)-pirimidin-	(intermediario C12) y	
15		2-il]-amina	3,5-	
			diisopropoxibenzaldehído	
			(intermediario D10)	
20	166 480,58	[1-(3,5-dietoxi-4-	[5-(4-metoxi-fenil)-	[M+H]+ 481,3
		fluorobencil)-	pirimidin-2-il]-	
25		piperidin-4-il]-	piperidin-4-il-amina	
		[5-(4-metoxi-	diclorhidrato	
30		fenil)-pirimidin-	(intermediario C12) y	
		2-il]-amina	3,5-dietoxi-4-	
35			fluorobenzaldehído	
			(intermediario D12)	
40	167 497,04	[1-(4-cloro-3,5-	[5-(4-metoxi-fenil)-	[M+H]+ 497,3
		dietoxibencil)-	pirimidin-2-il]-	
45		piperidin-4-il]-	piperidin-4-il-amina	
		[5-(4-metoxi-	diclorhidrato	
50		fenil)-pirimidin-	(intermediario C12) y 4-	
		2-il]-amina	cloro-3,5-	
55			dietoxibenzaldehído	
			(intermediario D20)	
60	168 403,53	[1-(3-etoxi-4-	piperidin-4-il-(5-	[M+H]+ 403,7
		metilbencil)-	piridin-3-ilpirimidin-2-	
65		piperidin-4-il]-	il)-amina diclorhidrato	
		(5-piridin-3-il-	(intermediario C13) y 3-	
		pirimidin-2-il)-	etoxi-4-	

ES 2 326 930 T3

		amina	metilbenzaldehído (intermediario D2)	
169	407,49	[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (intermediario D16)	[M+H] ⁺ 407,7
170	423,95	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(5-pirimidin-3-il-pirimidin-2-il)-amina	piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (intermediario D3)	[M+H] ⁺ 423,7
171	405,50	2-etoxi-4-[4-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H] ⁺ 405,7
172	419,53	[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-	piperidin-4-il-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 3-	[M+H] ⁺ 419,7

ES 2 326 930 T3

		pirimidin-2-il)- amina	etoxi-4- metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	
173	433,56	[1-(3,5-dietoxi- bencil)-piperidin- 4-il]-(5-piridin- 3-il-pirimidin-2- il)-amina	piperidin-4-il-(5- piridin-3-ilpirimidin-2- il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D19)	[M+H]+ 433,8
174	461,61	[1-(3,5- diisopropoxibencil) -piperidin-4-il]- (5-piridin-3-il- pirimidin-2-il)- amina	piperidin-4-il-(5- piridin-3-ilpirimidin-2- il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 3,5- diisopropoxibenzaldehído (intermediario D10)	[M+H]+ 461,8
175	451,55	[1-(3,5-dietoxi-4- fluorobencil)- piperidin-4-il]- (5-piridin-3-il- pirimidin-2-il)- amina	piperidin-4-il-(5- piridin-3-ilpirimidin-2- il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 3,5-dietoxi-4-fluoro benzalaldehído (intermediario D12)	[M+H]+ 451,8
176	468,00	[1-(4-cloro-3,5- dietoxibencil)- piperidin-4-il]- (5-piridin-3-il-	piperidin-4-il-(5- piridin-3-ilpirimidin-2- il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 4-	[M+H]+ 467,7

ES 2 326 930 T3

		pirimidin-2-il)- amina	cloro-3,5- dietoxibenzaldehído (intermediario D20)	
177	448,57	[1-(4-amino-3,5- dietoxibencil)- piperidin-4-il]- (5-piridin-3-il- pirimidin-2-il)- amina	piperidin-4-il-(5- piridin-3-ilpirimidin-2- il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 4- amino-3,5- dietoxibenzaldehído (intermediario D24)	[M+H]+ 448,7
178	498,63	[1-(3,5-dietoxi-4- pirrol-1- ilbencil)- piperidin-4-il]- (5-piridin-3-il- pirimidin-2-il)- amina	piperidin-4-il-(5- piridin-3-ilpirimidin-2- il)-amina diclorhidrato (intermediario C13) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1- ilbenzalaldehído (intermediario D21)	[M+H]+ 498,9
179	445,57	4-{2-[1-(3-etoxi- 4-metilbencil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5-il)- benzamida	4-[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin-5- il]-benzamida diclorhidrato (intermediario C14) y 3- etoxi-4-metil- benzalaldehído (intermediario D2)	[M+H]+ 445,8
180	449,53	4-{2-[1-(3-etoxi- 4-fluorobencil)- piperidin-4-	4-[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin-5- il]-benzamida	[M+H]+ 449,8

ES 2 326 930 T3

		ilamino]- pirimidin-5-il}- benzamida	diclorhidrato (intermediario C14) y 3- etoxi-4-fluoro- benzaldehído (intermediario D16)	
181	465,98	4-{2-[1-(4-cloro- 3-etoxibencil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5-il}- benzamida	4-[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin-5- il]-benzamida diclorhidrato (intermediario C14) y 4- cloro-3- etoxi- benzaldehído (intermediario D3)	[M+H]+ 465,7
182	447,54	4-{2-[1-(3-etoxi- 4-hidroxibencil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5-il}- benzamida	4-[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin-5- il]-benzamida diclorhidrato (intermediario C14) y 3- etoxi-4- hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 447,7
183	461,57	4-{2-[1-(3-etoxi- 4-metoxibencil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5-il}- benzamida	4-[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin-5- il]-benzamida diclorhidrato (intermediario C14) y 3- etoxi-4-metoxi-	[M+H]+ 461,8

ES 2 326 930 T3

			benzaldehído (disponible comercialmente)	
184	547,2	(4-cloro-fenil)- amida del ácido 2- [1-(3-etoxi-4- metilbencil)- piperidin-4- ilamino]-4- trifluorometilpiri midina-5- carboxílico	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4- ilamino)-4- trifluorometil- pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C15) y 3- etoxi-4-metil- benzaldehído (intermediario D2)	[M+H] ⁺ 548,3
185	551,17	(4-clorofenil)- amida del ácido 2- [1-(3-etoxi-4- fluorobencil)- piperidin-4- ilamino]-4- trifluorometil- pirimidina-5- carboxílico	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4- ilamino)-4- trifluorometil- pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C15) y 3- etoxi-4-fluoro- benzaldehído (intermediario D16)	[M+H] ⁺ 552,2
186	567,14	(4-clorofenil)- amida del ácido 2- [1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4- ilamino]-4-	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4- ilamino)-4- trifluorometil- pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato	[M+H] ⁺ 568,2

ES 2 326 930 T3

		trifluorometil- pirimidina-5- carboxílico	(intermediario C15) y 4- cloro-3- etoxi- benzaldehído (intermediario D3)	
187	549,18	(4-clorofenil)- amida del ácido 2- [1-(3-etoxi-4- hidroxibencil)- piperidin-4- ilamino]-4- trifluorometil- pirimidina-5- carboxílico	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4- ilamino)-4- trifluorometil- pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C15) y 3- etoxi-4-hidroxi- benzaldehído (disponible comercialmente)	[M-H]+ 548,2
188	563,19	(4-clorofenil)- amida del ácido 2- [1-(3-etoxi-4- metoxibencil)- piperidin-4- ilamino]-4- trifluorometil- pirimidina-5- carboxílico	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4- ilamino)-4- trifluorometil- pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C15) y 3- etoxi-4-metoxi- benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 564,3
189	581,18	(4-cloro-fenil)- amida del ácido 2- {1-[3-(2-fluoro- etoxi)-4-metoxi-	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(Piperidin-4- ilamino)-4- trifluorometil-	[M+H]+ 582,2

ES 2 326 930 T3

		bencil]-piperidin-4-ilamino}-4-trifluorometilpirimidina-5-carboxílico	pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C15) y 3-(2-fluoroetoxi)-4-metoxi-benzaldehído (intermediario D8)	
190	577,21	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometilpirimidina-5-carboxílico	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(Piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometilpirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C15) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D19)	[M+H]+ 578,3
191	605,24	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometilpirimidina-5-carboxílico	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometilpirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C15) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (intermediario D10)	[M-H]- 604,3
192	595,2	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-	[M+H]+ 596,3

ES 2 326 930 T3

5		[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	
10		diclorhidrato	(intermediario C15) y	
15		3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído	(intermediario D12)	
20	193	611,17	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico
25			diclorhidrato	[M-H]- 610,2
30			(intermediario C15) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído	
35			(intermediario D20)	
40	194	592,22	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-[1-(4-amino-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico
45			diclorhidrato	[M-H]- 591,3
50			(intermediario C15) y 4-amino-3,5-dietoxibenzaldehído	
55			(intermediario D24)	
60				
65				

ES 2 326 930 T3

195	642,23	(4-clorofenil)- amida del ácido 2- [1-(3,5-dietoxi-4- pirrol-1- ilbencil)- piperidin-4- ilamino]-4- trifluorometil- pirimidina-5- carboxílico	(4-clorofenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4- ilamino)-4- trifluorometil- pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C15) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1- ilbenzaldehído (intermediario D21)	[M+H] ⁺ 643,3
196	597,22	(4- trifluorometoxi- fenil)-amida del ácido 2-[1-(3- etoxi-4- metilbencil)- piperidin-4- ilamino]-4- trifluorometil- pirimidina-5- carboxílico	(4- trifluorometoxifenil)- amida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)-4- trifluorometil- pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C16) y 3- etoxi-4-metil- benzaldehído (intermediario D2)	[M+H] ⁺ 598,3
197	599,2	(4- trifluorometoxi- fenil)-amida del ácido 2-[1-(3- etoxi-4- hidroxibencil)- piperidin-4-	(4- trifluorometoxifenil)- amida del ácido 2- (piperidin-4-ilamino)-4- trifluorometil- pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato	[M+H] ⁺ 600,2

ES 2 326 930 T3

5		ilamino]-4-	(intermediario C16) y 3-	
10		trifluorometil-	etoxi-4-hidroxi-	
		pirimidina-5-	benzaldehído (disponible	
		carboxílico	comercialmente)	
15	198 613,21	(4-	(4-trifluorometoxi-	[M+H] ⁺ 614,3
20		trifluorometoxi-	fenil)-amida del ácido	
25		fenil)-amida del	2-(piperidin-4-ilamino)-	
30		ácido 2-[1-(3-	4-trifluorometil-	
35		etoxi-4-	pirimidina-5-carboxílico	
		metoxibencil)-	diclorhidrato	
		piperidin-4-	(intermediario C16) y 3-	
		ilamino]-4-	etoxi-4-	
		trifluorometil-	metoxibenzaldehído	
		pirimidina-5-	(disponible	
		carboxílico	comercialmente)	
40	199 631,2	(4-	(4-trifluorometoxi-	[M+H] ⁺ 632,3
45		trifluorometoxi-	fenil)-amida del ácido	
50		fenil)-amida del	2-(piperidin-4-ilamino)-	
55		ácido 2-[1-[3-(2-	4-trifluorometil-	
60		fluoro-etoxi)-4-	pirimidina-5-carboxílico	
		metoxi-bencil]-	diclorhidrato	
		piperidin-4-	(intermediario C16) y 3-	
		ilamino)-4-	(2-fluoro-etoxi)-4-	
		trifluorometilpiri	metoxibenzaldehído	
		midina-5-	(intermediario D8)	
		carboxílico		
65	200 655,26	(4-	(4-trifluorometoxi-	[M+H] ⁺ 656,4
		trifluorometoxi-	fenil)-amida del ácido	

ES 2 326 930 T3

5		fenil)-amida del	2-(piperidin-4-ilamino)-	
10		ácido 2-[1-(3,5-	4-trifluorometil-	
15		disopropoxibencil)	pirimidina-5-carboxílico	
20		-piperidin-4-	diclorhidrato	
		ilamino]-4-	(intermediario C16) y	
		trifluorometil-	3,5-	
		pirimidina-5-	diisopropoxibenzaldehído	
		carboxílico	(intermediario D10)	
25	201 661,19	(4-	(4-trifluorometoxi-	[M+H] ⁺ 662,3
30		trifluorometoxi-	fenil)-amida del ácido	
35		fenil)-amida del	2-(piperidin-4-ilamino)-	
40		ácido 2-[1-(4-	4-trifluorometil-	
45		cloro-3,5-	pirimidina-5-carboxílico	
		dietoxibencil)-	diclorhidrato	
		piperidin-4-	(intermediario C16) y 4-	
		ilamino]-4-	cloro-3,5-	
		trifluorometil-	dietoxibenzaldehído	
		pirimidina-5-	(intermediario D20)	
		carboxílico		
50	202 642,24	(4-	(4-trifluorometoxi-	[M+H] ⁺ 643,3
55		trifluorometoxi-	fenil)-amida del ácido 2-	
60		fenil)-amida del	(piperidin-4-ilamino)-4-	
65		ácido 2-[1-(4-	trifluorometil-	
		amino-3,5-	pirimidina-5-carboxílico	
		dietoxibencil)-	diclorhidrato	
		piperidin-4-	(intermediario C16) y 4-	
		ilamino]-4-	amino-3,5-	
		trifluorometil-	dietoxibenzaldehído	

ES 2 326 930 T3

		pirimidina-5-carboxílico	(intermediario D24)	
203	692,25	(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico	(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico diclorhidrato (intermediario C16) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (intermediario D21)	[M-H]- 691,3
204	470,54	[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetoxiquinazolin-2-il)-amina	piperidin-4-il-(4,6,7-trimetoxiquinazolin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C17) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (intermediario D16)	[M+H]+ 471,3
205	487,00	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(4,6,7-trimetoxiquinazolin-2-il)-amina	piperidin-4-il-(4,6,7-trimetoxiquinazolin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C17) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (intermediario D3)	[M+H]+ 487,4
206	514,6	[1-(3,5-dietoxi-4-	piperidin-4-il-(4,6,7-	[M+H]+ 515,4

ES 2 326 930 T3

5		fluorobencil)- piperidin-4-il]- (4,6,7-trimetoxi- quinazolin-2-il)- amina	trimetoxiquinazolin-2- il)-amina diclorhidrato (intermediario C17) y 3,5-dietoxi-4- fluorobenzaldehído (intermediario D12)	
10				
15				
20	207	483,54	N ⁶ -[1-(3,5- dietoxi-4- fluorobencil)- piperidin-4-il]- [1,3]dioxolo[4,5- g]quinazolina-6,8- diamina diclorhidrato (intermediario C18) y 3,5-dietoxi-4- fluorobenzaldehído (intermediario D12)	[M+H] ⁺ 484,4
25				
30				
35				
40	208	470,60	[1-(3-etoxi-4- metilbencil)- piperidin-4-il]- [4-(2-fluoro- fenil)-quinazolin- 2-il]-amina	[M+H] ⁺ 471,4
45			[4-(2-fluoro-fenil)- quinazolin-2-il]- piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C19) y 3- etoxi-4- metilbenzalaldehído (intermediario D2)	
50				
55	209	491,01	[1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4-il]- [4-(2-fluoro- fenil)-quinazolin- 2-il]-amina	[M+H] ⁺ 491,3
60			[4-(2-fluoro-fenil)- quinazolin-2-il]- piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C19) y 4- cloro-3-	
65				

ES 2 326 930 T3

			etoxibenzaldehído (intermediario D3)	
210	472,57	2-etoxi-4-{4-[4-(2-fluorofenil)-quinazolin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenol	[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C19) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H] ⁺ 473,2
211	504,23	{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-il}-[4-(2-fluorofenil)-quinazolin-2-il]-amina	[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C19) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibenzaldehído (intermediario D8)	[M+H] ⁺ 505,2
212	514,65	[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	[4-(2-fluoro-fenil)-quinazolin-2-il]-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C19) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario D9)	[M+H] ⁺ 515,4
213	515,27	[1-(4-amino-3,5-	[4-(2-fluoro-fenil)-	[M+H] ⁺ 516,4

ES 2 326 930 T3

5		dietoxibencil)- piperidin-4-il]-	quinazolin-2-il]- piperidin-4-il-amina	
10		[4-(2-fluoro- fenil)-quinazolin- 2-il]-amina	diclorhidrato (intermediario C19) y 4- amino-3,5- dietoxibenzaldehído (intermediario D24)	
20	214 557,67	N-(2,6-dietoxi-4- {4-[4-(2- fluorofenil)- quinazolin-2- ilamino]- piperidin-1- ilmetil}-fenil)- acetamida	[4-(2-fluoro-fenil)- quinazolin-2-il]- piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C19) y N- (2,6-dietoxi-4- formilfenil)-acetamida (intermediario D30)	[M+H] ⁺ 558,4
40	215 525,46	[1-(4-cloro-3- etoxibencil)- piperidin-4-il]- [6-cloro-4-(2- fluoro-fenil)- quinazolin-2-il]- amina	[6-cloro-4-(2- fluorofenil)-quinazolin- 2-il]-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C20) y 4- cloro-3-etoxi- benzalaldehído (intermediario D3)	[M+H] ⁺ 525,2
60	216 521,04	[6-cloro-4-(2- fluorofenil)- quinazolin-2-il]- [1-(3-etoxi-4- metoxibencil)-	[6-cloro-4-(2- fluorofenil)-quinazolin- 2-il]-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C20) y 3-	[M+H] ⁺ 521,3

ES 2 326 930 T3

		piperidin-4-il]- amina	etoxi-4-metoxi- benzaldehído (disponible comercialmente)	
217	660,96	[6-cloro-4-(2- fluorofenil)- quinazolin-2-il]- [1-(3,5-dietoxi-4- yodo-bencil)- piperidin-4-il]- amina	[6-cloro-4-(2- fluorofenil)-quinazolin- 2-il]-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C20) y 3,5-dietoxi-4-yodo- benzaldehído (intermediario D31)	[M+H]+ 661,2
218	550,08	[1-(4-amino-3,5- dietoxibencil)- piperidin-4-il]- [6-cloro-4-(2- fluoro-fenil)- quinazolin-2-il]- amina	[6-cloro-4-(2- fluorofenil)-quinazolin- 2-il]-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C20) y 4- amino-3,5-dietoxi- benzaldehído (intermediario D24)	[M+H]+ 550,4
219	600,14	[6-cloro-4-(2- fluorofenil)- quinazolin-2-il]- [1-(3,5-dietoxi-4- pirrol-1-il- bencil)-piperidin- 4-il]-amina	[6-cloro-4-(2- fluorofenil)-quinazolin- 2-il]-piperidin-4-il- amina diclorhidrato (intermediario C20) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1- ilbenzaldehído (intermediario D21)	[M+H]+ 600,4
220	519,69	(6,7-dimetoxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H]+ 520,4

ES 2 326 930 T3

		piperidin-1-ilquinazolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina	piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (intermediario D2)	
221	523,65	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 3-etoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario D16)	[M+H]+ 524,4
222	540,11	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-amina	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario D3)	[M+H]+ 540,3
223	535,69	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-	[M+H]+ 536,4

ES 2 326 930 T3

		ilquinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	
224	549,72	[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 3,4-dietoxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H] ⁺ 550,4
225	563,74	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H] ⁺ 564,4
226	565,71	2-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-	[M+H] ⁺ 566,4

ES 2 326 930 T3

5		quinazolin-2-ilamino)-	piperidin-4-ilamina	
10		piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenoxi}-etanol	diclorhidrato (intermediario C21) y 3-etoxi-4-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído (disponible comercialmente)	
20	227	549,72	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	[M+H] ⁺ 550,5
25			(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído (intermediario D7)	
30	228	553,68	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-[1-[3-(2-fluoroetoxi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-il]-amina	[M+H] ⁺ 554,3
35			(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 3-(2-fluoroetoxi)-4-metoxi-benzaldehído (intermediario D8)	
40	229	547,70	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-	[M+H] ⁺ 548,5
45			(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-	
50				
55				
60				
65				

ES 2 326 930 T3

5		(6,7-dimetoxi-4-	piperidin-4-ilamina	
10		piperidin-1-	diclorhidrato	
15		ilquinazolin-2-	(intermediario C21) y 3-	
		il)-amina	aliloxi-4-metoxi-	
			benzaldehído	
			(intermediario D17)	
20	230	[1-(3-butoxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H] ⁺ 564,4
25		metoxibencil)-	piperidin-1-	
30		piperidin-4-il]-	ilquinazolin-2-il)-	
35		(6,7-dimetoxi-4-	piperidin-4-ilamina	
		piperidin-1-il-	diclorhidrato	
		quinazolin-2-il)-	(intermediario C21) y 3-	
		amina	butoxi-4-metoxi-	
			benzaldehído	
			(intermediario D26)	
40	231	(6,7-dimetoxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H] ⁺ 564,4
45		piperidin-1-	piperidin-1-	
50		ilquinazolin-2-	ilquinazolin-2-il)-	
55		il)-[1-(3-	piperidin-4-ilamina	
		isobutoxi-4-	diclorhidrato	
		metoxi-bencil)-	(intermediario C21) y 3-	
		piperidin-4-il]-	isobutoxi-4-	
		amina	metoxibenzaldehído	
			(intermediario D9)	
60	232	[1-(3-benciloxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H] ⁺ 598,4
65		metoxibencil)-	piperidin-1-	
		piperidin-4-il]-	ilquinazolin-2-il)-	
		(6,7-dimetoxi-4-	piperidin-4-ilamina	

ES 2 326 930 T3

		piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-amina	diclorhidrato (intermediario C21) y 3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	
233	583,70	2-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-5-fluoro-fenoxi}-etanol	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 5-etoxi-2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído (intermediario D32)	[M+H]+ 584,3
234	587,76	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (intermediario D18)	[M+H]+ 588,4
235	549,72	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-	(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-	[M+H]+ 550,4

ES 2 326 930 T3

5		dimetoxi-4-	piperidin-4-ilamina	
		piperidin-1-il-	diclorhidrato	
10		quinazolin-2-il)-	(intermediario C21) y	
		amina	3,5- dietoxi-	
15			benzaldehído	
			(intermediario D19)	
20	236 577,77	[1-(3,5-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H]+ 578,4
		diisopropoxibencil	piperidin-1-	
25		)-piperidin-4-il]-	ilquinazolin-2-il)-	
		(6,7-dimetoxi-4-	piperidin-4-ilamina	
30		piperidin-1-	diclorhidrato	
		ilquinazolin-2-	(intermediario C21) y	
35		il)-amina	3,5- diisopropoxi-	
			benzaldehído	
			(intermediario D10)	
40	237 567,71	[1-(3,5-dietoxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H]+ 568,4
		fluorobencil)-	piperidin-1-	
45		piperidin-4-il]-	ilquinazolin-2-il)-	
		(6,7-dimetoxi-4-	piperidin-4-ilamina	
50		piperidin-1-	diclorhidrato	
		ilquinazolin-2-	(intermediario C21) y	
55		il)-amina	3,5-dietoxi-4-fluoro-	
			benzaldehído	
			(intermediario D12)	
60	238 584,16	[1-(4-cloro-3,5-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H]+ 584,3
		dietoxibencil)-	piperidin-1-	
65		piperidin-4-il]-	ilquinazolin-2-il)-	
		(6,7-dimetoxi-4-	piperidin-4-ilamina	

ES 2 326 930 T3

5		piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-amina	diclorhidrato (intermediario C21) y 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D20)	
10				
15	239	628,62	[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C21) y 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D23)	[M+H] ⁺ 628,3
20				
25				
30				
35	240	614,79	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-ilquinazolin-2-il)-amina diclorhidrato (intermediario C21) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (intermediario D21)	[M+H] ⁺ 615,4
40				
45				
50				
55				
60	241	496,05	(6-cloro-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C22) y 3-	[M+H] ⁺ 496,4
65				

ES 2 326 930 T3

		piperidin-4-il]- amina	etoxi-4-metil- benzaldehído (intermediario D2)	
242	500,02	(6-cloro-4- morfolin-4- ilquinazolin-2- il)-[1-(3-etoxi-4- fluoro-bencil)- piperidin-4-il]- amina	(6-cloro-4-morfolin-4- ilquinazolin-2-il)- piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C22) y 3- etoxi-4-fluoro- benzaldehído (intermediario D16)	[M+H]+ 500,2
243	544,07	(6-cloro-4- morfolin-4- ilquinazolin-2- il)-[1-(3,5- dietoxi-4-fluoro- bencil)-piperidin- 4-il]-amina	(6-cloro-4-morfolin-4- ilquinazolin-2-il)- piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C22) y 3,5-dietoxi-4-fluoro- benzaldehído (intermediario D12)	[M+H]+ 544,3
244	541,10	[1-(4-amino-3,5- dietoxibencil)- piperidin-4-il]- (6-cloro-4- morfolin-4-il- quinazolin-2-il)- amina	(6-cloro-4-morfolin-4- ilquinazolin-2-il)- piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C22) y 4- amino-3,5-dietoxi- benzaldehído (intermediario D24)	[M+H]+ 541,3
245	591,16	(6-cloro-4-	(6-cloro-4-morfolin-4-	[M+H]+ 591,5

ES 2 326 930 T3

5		morfolin-4-	ilquinazolin-2-il)-	
10		ilquinazolin-2-	piperidin-4-ilamina	
15		il)-[1-(3,5-	diclorhidrato	
		dietoxi-4-pirrol-	(intermediario C22) y	
		1-il-bencil)-	3,5- dietoxi-4-pirrol-1-	
		piperidin-4-il]-	ilbenzaldehído	
		amina	(intermediario D21)	
20	246 521,66	(6,7-dimetoxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H]+ 522,3
25		morfolin-4-	morfolin-4-ilquinazolin-	
30		ilquinazolin-2-	2-il)-piperidin-4-	
35		il)-[1-(3-etoxi-4-	ilamina diclorhidrato	
		metil-bencil)-	(intermediario C23) y 3-	
		piperidin-4-il]-	etoxi-4-metil-	
		amina	benzaldehído	
			(intermediario D2)	
40	247 525,62	(6,7-dimetoxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H]+ 526,3
45		morfolin-4-	morfolin-4-ilquinazolin-	
50		ilquinazolin-2-	2-il)-piperidin-4-	
55		il)-[1-(3-etoxi-4-	ilamina diclorhidrato	
		fluoro-bencil)-	(intermediario C23) y 3-	
		piperidin-4-il]-	etoxi-4-fluoro-	
		amina	benzaldehído	
			(intermediario D16)	
60	248 542,08	[1-(4-cloro-3-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H]+ 542,2
65		etoxibencil)-	morfolin-4-ilquinazolin-	
		piperidin-4-il]-	2-il)-piperidin-4-	
		(6,7-dimetoxi-4-	ilamina diclorhidrato y	
		morfolin-4-	4-(intermediario C23) y	

ES 2 326 930 T3

		ilquinazolin-2-il)-amina	4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (intermediario D3)	
249	523,63	4-[4-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 524,3
250	537,66	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 538,3
251	565,71	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 566,3
252	551,69	(6,7-dimetoxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H]+ 552,3

ES 2 326 930 T3

		morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído (intermediario D7)	
253	555,65	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-{1-[3-(2-fluoroetoxi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-il}-amina	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3-(2-fluoroetoxi)-4-metoxi-benzaldehído (intermediario D8)	[M+H]+ 556,3
254	549,67	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]- (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-amina	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldehído (intermediario D17)	[M+H]+ 550,3
255	565,71	[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]- (6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3-	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3-	[M+H]+ 566,3

ES 2 326 930 T3

		ilquinazolin-2-il)-amina	butoxi-4-metoxi-benzaldehído (intermediario D26)	
256	565,71	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (intermediario D9)	[M+H]+ 566,3
257	589,74	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (intermediario D18)	[M+H]+ 590,3
258	551,69	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-amina	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D19)	[M+H]+ 552,3
259	537,66	3-[4-(6,7-dimetoxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-	[M+H]+ 538,3

ES 2 326 930 T3

5		morfolin-4-il-	2-il)-piperidin-4-	
10		quinazolin-2-	ilamina diclorhidrato	
15		ilamino)-	(intermediario C23) y 3-	
		piperidin-1-	hidroxi-5-isopropoxi-	
		ilmetil]-5-	benzaldehído	
		isopropoxi-fenol	(intermediario D27)	
20	260 579,74	[1-(3,5-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H] ⁺ 580,3
25		diisopropoxibencil	morfolin-4-ilquinazolin-	
30		)-piperidin-4-il]-	2-il)-piperidin-4-	
35		(6,7-dimetoxi-4-	ilamina diclorhidrato	
		morfolin-4-	(intermediario C23) y	
		ilquinazolin-2-	3,5- diisopropoxi-	
		il)-amina	benzaldehído	
			(intermediario D10)	
40	261 569,68	[1-(3,5-dietoxi-4-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H] ⁺ 570,3
45		fluorobencil)-	morfolin-4-ilquinazolin-	
50		piperidin-4-il]-	2-il)-piperidin-4-	
		(6,7-dimetoxi-4-	ilamina diclorhidrato	
		morfolin-4-	(intermediario C23) y	
		ilquinazolin-2-	3,5- dietoxi-4-fluoro-	
		il)-amina	benzaldehído	
			(intermediario D12)	
55	262 586,13	[1-(4-cloro-3,5-	(6,7-dimetoxi-4-	[M+H] ⁺ 586,3
60		dietoxibencil)-	morfolin-4-ilquinazolin-	
65		piperidin-4-il]-	2-il)-piperidin-4-	
		(6,7-dimetoxi-4-	ilamina diclorhidrato	
		morfolin-4-	(intermediario C23) y 4-	
		ilquinazolin-2-	cloro- 3,5-dietoxi-	

ES 2 326 930 T3

		il)-amina	benzaldehído (intermediario D20)	
263	630,59	[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D23)	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D23)	[M+H]+ 632,2
264	566,70	[1-(4-amino-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-amina	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D24)	[M+H]+ 567,3
265	616,76	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-amina	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (intermediario D21)	[M+H]+ 617,3
266	529,64	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-	(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-ilquinazolin-	[M+H]+ 530,3

ES 2 326 930 T3

		ilquinazolin-2-il)-[1-(2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	2-il)-piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C23) y 2-fenil-3H-imidazol-4-carbaldehído (disponible comercialmente)	
267	470,24	[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(4-fenilpiperidin-2-il)-amina	(4-fenil-piperidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C24) y 3-etoxi-4-metoxi benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 470,5
268	484,26	[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(4-fenilpiperidin-2-il)-amina	(4-fenil-piperidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C24) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D 19)	[M+H]+ 484,4
269	512,29	[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-(4-fenilpteridin-2-il)-amina	(4-fenil-piperidin-2-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C24) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (intermediario D10)	[M+H]+ 512,5
270	387,48	(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-	(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-	[M+H]+ 388,3

ES 2 326 930 T3

5		il)-[1-(3-etoxi-4-	piperidin-4-il-amina	
10		metilbencil)-	diclorhidrato	
15		piperidin-4-il]-	(intermediario C25) y 3-	
		amina	etoxi-4-	
			metilbenzaldehído	
			(intermediario D2)	
20	271	(4,6-dimetoxi-	(4,6-dimetoxi-	[M+H] ⁺ 392,4
25		[1,3,5]triazin-2-	[1,3,5]triazin-2-il)-	
30		il)-[1-(3-etoxi-4-	piperidin-4-ilamina	
35		fluorobencil)-	diclorhidrato	
40		piperidin-4-il]-	(intermediario C25) y 3-	
45		amina	etoxi-4-fluoro-	
50			benzaldehído	
55			(intermediario D16)	
60	272	[1-(4-cloro-3-	(4,6-dimetoxi-	[M+H] ⁺ 408,3
65		etoxibencil)-	[1,3,5]triazin-2-il)-	
		piperidin-4-il]-	piperidin-4-il-amina	
		(4,6-dimetoxi-	diclorhidrato	
		[1,3,5]triazin-2-	(intermediario C25) y 4-	
		il)-amina	cloro-3-	
			etoxibenzaldehído	
			(intermediario D3)	
65	273	[1-(3,4-dietoxi-	(4,6-dimetoxi-	[M+H] ⁺ 418,2
		bencil)-piperidin-	[1,3,5]triazin-2-il)-	
		4-il]-(4,6-	piperidin-4-il-amina	
		dimetoxi-	diclorhidrato	
		[1,3,5]triazin-2-	(intermediario C25) y	
		il)-amina	3,4-dietoxi-benzaldehído	

ES 2 326 930 T3

			(disponible comercialmente)	
274	417,51	(4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2- il)-[1-(4-metoxi- 3-propoxibencil)- piperidin-4-il]- amina	(4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2-il)- piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C25) y 4- metoxi-3- propoxibenzaldehído (intermediario D7)	[M+H] ⁺ 418,2
275	421,47	(4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2- il)-{1-[3-(2- fluoro-etoxi)-4- metoxi-bencil]- piperidin-4-il]- amina	(4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2-il)- piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C25) y 3- (2-fluoro-etoxi)-4- metoxibenzaldehído (intermediario D8)	[M+H] ⁺ 422,2
276	415,49	[1-(3-aliloxi-4- metoxibencil)- piperidin-4-il]- (4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2- il)-amina	(4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2-il)- piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C25) y 3- aliloxi-4- metoxibenzaldehído (intermediario D17)	[M+H] ⁺ 416,4
277	431,54	[1-(3-butoxi-4- metoxibencil)-	(4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2-il)-	[M+H] ⁺ 432,4

ES 2 326 930 T3

5		piperidin-4-il]-	piperidin-4-ilamina	
10		(4,6-dimetoxi-	diclorhidrato	
15		[1,3,5]triazin-2-	(intermediario C25) y 3-	
		il)-amina	butoxi-4-metoxi-	
			benzaldehído	
			(intermediario D26)	
20	278	431,54	(4,6-dimetoxi-	[M+H] ⁺ 432,3
25		[1,3,5]triazin-2-	[1,3,5]triazin-2-il)-	
30		il)-[1-(3-	piperidin-4-il-amina	
35		isobutoxi-4-	diclorhidrato	
40		metoxibencil)-	(intermediario C25) y 3-	
45		piperidin-4-il]-	isobutoxi-4-	
50		amina	metoxibenzaldehído	
55			(intermediario D9)	
60	279	465,55	[1-(3-benciloxi-4-	[M+H] ⁺ 466,3
65		metoxibencil)-	(4,6-dimetoxi-	
		piperidin-4-il]-	[1,3,5]triazin-2-il)-	
		(4,6-dimetoxi-	piperidin-4-il-amina	
		[1,3,5]triazin-2-	diclorhidrato	
		il)-amina	(intermediario C25) y 3-	
			benciloxi-4-	
			metoxibenzaldehído	
			(disponible	
			comercialmente)	
	280	447,54	(4,6-dimetoxi-	[M+H] ⁺ 448,2
		[1,3,5]triazin-2-	[1,3,5]triazin-2-il)-	
		il)-[1-[5-etoxi-2-	piperidin-4-il-amina	
		(2-metoxietoxi)-	diclorhidrato	
		bencil]-piperidin-	(intermediario C25) y 5-	

ES 2 326 930 T3

5		4-il}-amina	etoxi-2-(2-metoxietoxi)- benzaldehído (intermediario D33)	
10	281	417,51	[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (intermediario C25) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D19)	[M+H] ⁺ 418,2
15				
20				
25	282	435,50	[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (intermediario C25) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (intermediario D12)	[M+H] ⁺ 436,3
30				
35				
40				
45	283	496,41	[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (intermediario C25) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D23)	[M+H] ⁺ 498,3
50				
55				
60				
65	284	482,58	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-	[M+H] ⁺ 483,3

ES 2 326 930 T3

		ilbencil)- piperidin-4-il]- (4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2- il)-amina	piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C25) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1- ilbenzaldehído (intermediario D21)	
285	643,80	[1-(2,6-dietoxi- 4'-fluorobifenil- 4-ilmetil)- piperidin-4-il]- (6,7-dimetoxi-4- piperidin-1-il- quinazolin-2-il)- amina	(6,7-dimetoxi-4- piperidin-1- ilquinazolin-2-il)- piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 2,6- dietoxi-4'-fluoro- bifenil-4-carbaldehído (intermediario D34)	[M+H]+ 644,5
286	521,66	4-[4-(6,7- dimetoxi-4- piperidin-1-il- quinazolin-2- ilamino)- piperidin-1- ilmetil]-2- etoxi- fenol	(6,7-dimetoxi-4- piperidin-1- ilquinazolin-2-il)- piperidin-4-ilamina diclorhidrato (intermediario C21) y 3- etoxi-4-hidrox- benzaldehído (disponible comercialmente)	[M+H]+ 522,5
287	511,60	[1-(2,6-dietoxi- 4'-fluorobifenil- 4-ilmetil)- piperidin-4-il]-	(4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2-il)- piperidin-4-il-amina diclorhidrato	[M+H]+ 512,4

ES 2 326 930 T3

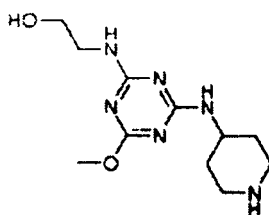
		(4,6-dimetoxi- [1,3,5]triazin-2-il)-amina	(intermediario C25) y 2,6-dietoxi-4'- fluorobifenil-4- carbaldehído (intermediario D34)	
--	--	--	---	--

Los intermediarios triazina y pirimidina piperidina C26 a C35 se prepararon siguiendo los precedentes de la bibliografía o como se describe a continuación.

Síntesis de Intermediarios Triazina y Pirimidina Piperidina C26 a C35 a utilizar en la Tabla 4

Intermediario C26

2-[4-Metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol



Paso 1

4-(4-Cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (10,0 g, 55,6 mmol, 1,0 equiv) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,4 g, 55,6 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (300 mL) se añadió gota a gota *N*-etil diisopropilamina (48,5 mL, 36,6 g, 278 mmol, 5,0 equiv) manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Tras agitar la mezcla de reacción a ta durante 16 h, la mezcla heterogénea se vertió en agua helada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 11,4 g (60%) del compuesto del título como una espuma blanquecina. EM (ISP): 344,3 [M+H]⁺.

Paso 2

4-[4-(2-Hidroxi-etilamino)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 4-(4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,03 g, 3,0 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (45 mL) se añadió *N*-etil diisopropilamina (1,56 mL, 1,18 g, 9,0 mmol, 3,0 equiv) a ta, seguido por 2-amino-etanol (0,36 mL, 0,37 g, 6,0 mmol, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3,5 h, después se vertió en hielo picado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 1,00 g (90%) del compuesto del título como una espuma incolora. EM (ISP): 369,1 [M+H]⁺.

Paso 3

A una solución agitada de 4-[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,7 mmol, 1,0 equiv) en etanol (30 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (3,40 mL, 13,6 mmol, 5,0 equiv) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó posteriormente a ta durante 72 h y a 80°C durante 2 h. Se enfrió a

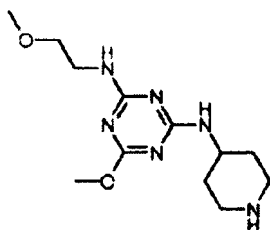
ES 2 326 930 T3

ta, se vertió en agua helada y el pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de una solución saturada de carbonato potásico. La solución se extrajo seis veces con una mezcla de diclorometano/isopropanol (4:1). Las capas orgánicas combinadas se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida para proporcionar 0,60 g (83%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM (ISP): 269,2 [M+H]⁺.

Intermediario C27

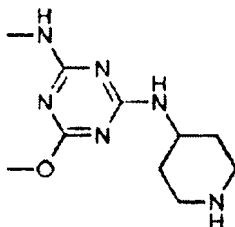
6-Metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

El compuesto se preparó en analogía a la síntesis de 4-[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C26/paso 2) a partir de 4-(4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C26/paso 1) y 2-metoxietilamina, seguido por escisión BOC en analogía al procedimiento descrito para 2-[4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediario C26/paso 3). EM (ISP): 283,0 [M+H]⁺.



Intermediario C28

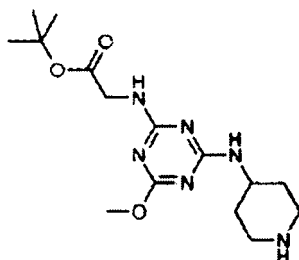
6-Metoxi-N-metil-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



El compuesto se preparó en analogía a la síntesis de 4-[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C26/paso 2) a partir de 4-(4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C26/paso 1) y metilamina (solución 12 M en agua) y N-etil diisopropilamina en acetonitrilo a ta, seguido por escisión BOC en analogía al procedimiento descrito para 2-[4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediario C26/paso 3). EM (ISP): 239,1 [M+H]⁺.

Intermediario C29

[4-Metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-acetato de terc-butilo

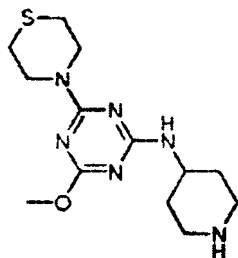


ES 2 326 930 T3

El compuesto se preparó en analogía a la síntesis de 4-[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C26/paso 2) a partir de 4-(4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C26/paso 1) y glicinato de *terc*-butilo y *N*-etil diisopropilamina en acetonitrilo a 50°C, seguido por escisión BOC con HCl 4 M en dioxano y metanol a ta en analogía al procedimiento descrito para 2-[4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediario C26/paso 3). EM (ISP): 339,2 [M+H]⁺.

Intermediario C30

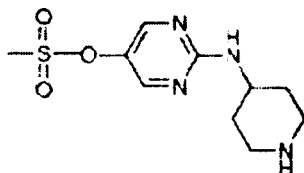
(4-Metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina



El compuesto se preparó en analogía a la síntesis de 4-[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C26/paso 2) a partir de 4-(4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C26/paso 1) y tiomorfolina y *N*-etil diisopropilamina en acetonitrilo a 50°C, seguido por escisión BOC con HCl 4 M en dioxano y metanol a ta en analogía al procedimiento descrito para 2-[4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediario C26/paso 3). EM (ISP): 311,0 [M+H]⁺.

Intermediario C31

Metanosulfonato de 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilo



Paso 1

4-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 5-bromo-2-cloropirimidina (10,0 g, 51,7 mmol, 1,0 equiv) y 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,6 g, 51,7 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (250 mL) se añadió a ta gota a gota *N*-etil diisopropilamina (45,2 mL 34,4 g, 266 mmol, 5,1 equiv). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se vertió en hielo picado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 14,4 g (78%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP): 357,0 [M+H]⁺.

Paso 2

4-(5-Hidroxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,4 g, 34,8 mmol, 1,0 equiv) en dioxano (100 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (13,25 g, 52,2 mmol, 1,5 equiv) y acetato potásico (10,4 g, 105 mmol, 3,0 equiv). Tras 15 min, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (1,47 g, 2,1 mmol, 0,06 equiv) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90°C. Tras 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió ácido acético glacial (3,02 mL, 3,17 g, 52,2 mmol, 1,5 equiv), seguido por una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en agua (6,58 mL, 7,44 g, 76,5 mmol, 1,5 equiv) y después se calentó a ta. Tras 16 h, la mezcla de

ES 2 326 930 T3

reacción se vertió en agua helada y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 6,81 g (66%) del compuesto del título como una espuma amarilla. EM (ISP): 295,3 [M+H]⁺.

Paso 3

4-(5-Metanosulfoniloxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 4-(5-hidroxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,74 g, 2,5 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (20 mL) se le añadieron *N*-etil diisopropilamina (1,09 mL, 0,82 g, 6,3 mmol, 2,5 equiv), seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,24 mL, 0,35 g, 3,0 mmol, 1,2 equiv). Tras agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 0,87 g (93%) del compuesto del título como una espuma incolora. EM (ISP): 373,1 [M+H]⁺.

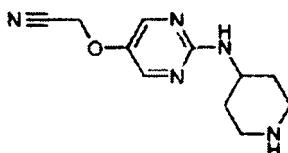
Paso 4

Metanosulfonato de 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilo

A una solución de 4-(5-metanosulfoniloxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,85 g, 2,3 mmol, 1,0 equiv) en etanol (15 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (2,85 mL, 11,4 mmol, 5,0 equiv) y la mezcla se calentó hasta 50°C. Tras 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta, después se vertió en agua helada y el pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de una solución saturada de carbonato potásico. Después, esta solución se extrajo tres veces con diclorometano/isopropanol (4:1). Las capas orgánicas combinadas se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida para proporcionar 0,62 g (99%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISP): 273,0 [M+H]⁺.

Intermediario C32

[2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-acetonitrilo



Paso 1

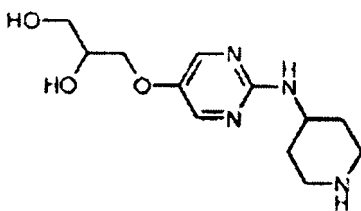
4-(5-Cianometoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 4-(5-hidroxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,74 g, 2,5 mmol, 1,0 equiv; intermediario C31/paso 2) en DMF (10 mL) se le añadió carbonato potásico (1,05 g, 7,5 mmol, 3,0 equiv), seguido por bromoacetonitrilo (0,21 mL, 0,37 g, 3,0 mmol, 1,2 equiv). Tras 90 min, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 0,70 g (84%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM (ISP): 334,3 [M+H]⁺.

Paso 2

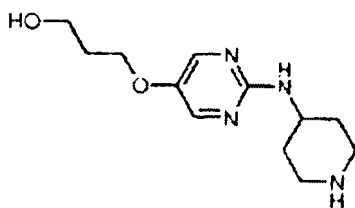
A una solución agitada de 4-(5-cianometoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,67 g, 2,0 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (15 mL) se le añadió gota a gota ácido trifluoro acético al 90% (1,82 mL, 2,55 g, 20 mmol, 10 equiv) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. El pH de la fase acuosa se ajustó a 9-10 mediante la adición de una solución saturada de carbonato potásico y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol (+ 25% de amoníaco en agua) para proporcionar 0,32 g (69%) del compuesto del título como un aceite incoloro. EM (ISP): 234,0 [M+H]⁺.

Intermediario C33

rac-3-[2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-propano-1,2-diol

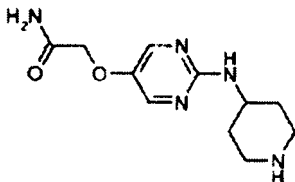
El compuesto del título se preparó en analogía a la síntesis de 4-(5-cianometoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C32/paso 1) a partir de 4-(5-hidroxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C31/paso 2) mediante la reacción con *rac*-tolueno-4-sulfonato de 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetilo (disponible comercialmente) y carbonato potásico en DMF a ta durante 48 h, seguido por escisión BOC e isopropilideno con HCl 4 M en dioxano y etanol a 60°C en analogía al procedimiento descrito para 2-[4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediario C26/paso 3) y la posterior cromatografía de intercambio iónico sobre Q-Sepharose Fast Flow. EM (ISP): 269,1 [M+H]⁺.

Intermediario C34

rac-3-[2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-propan-1-ol

El compuesto se preparó en analogía a la síntesis de 4-(5-cianometoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C32/paso 1) a partir de 4-(5-hidroxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C31/paso 2) mediante la reacción con *rac*-2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-piran (disponible comercialmente) y carbonato potásico en DMF a 100°C, seguido por escisión BOC y THP con ácido trifluoroacético al 90% en diclorometano a ta durante 16 h en analogía al procedimiento descrito para [2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-acetronitrilo (intermediario C32/paso 2). EM (ISP): 253,0 [M+H]⁺.

Intermediario C35

rac-2-[2-(Piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-acetamida

El compuesto se preparó en analogía a la síntesis de 4-(5-cianometoxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C32/paso 1) a partir de 4-(5-hidroxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (intermediario C31/paso 2) mediante la reacción con 2-bromo-acetamida y carbonato potásico en DMF a ta, seguido por escisión BOC con HCl 4 M en dioxano y DMF a 85°C en analogía al procedimiento descrito para 2-[4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediario C26/paso 3). EM (ISP): 252,0 [M+H]⁺.

ES 2 326 930 T3

Ejemplo 288

2-{4-[1-(3,5-Dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi[1,3,5]triazin-2-ilamino}-etanol

A una solución de 2-[4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (0,19 g, 0,71 mmol, 1,0 equiv; intermediario C26) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (0,17 g, 0,78 mmol, 1,1 equiv; intermediario D12) en etanol (10 mL) bajo una atmósfera de Ar se añadió N-etil diisopropilamina (0,28 mL, 0,21 g, 1,63 mmol, 2,29 equiv) y ácido acético glacial (0,10 mL, 0,10 g, 1,67 mmol, 2,35 equiv) y la mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. Tras enfriar a 30°C, se añadió cianoborhidruro sódico (0,12 g, 1,91 mmol, 2,7 equiv) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo a 50°C durante 1,5 h. Se vertió después en hielo picado, el pH de la fase acuosa se ajustó a ~10 mediante la adición de una solución saturada de carbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 0,15 g (45%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM (ISP): 465,2 [M+H]⁺.

Ejemplos 289 a 314

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 288 otros derivados de triazina y pirimidina se sintetizaron a partir de 2-[4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-etanol (intermediario C26), 6-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediario C27), 6-metoxi-N-metil-N'-piperidin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediario C28), [4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-acetato de terc-butilo (intermediario C29), (4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediario C30), metanosulfonato de 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilo (intermediario C31), [2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-acetonitrilo (intermediario C32), rac-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-propano-1,2-diol (intermediario C33), 3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-propan-1-ol (intermediario C34) y 2-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-acetamida (intermediario C35) y el correspondiente intermediario benzaldehído como se indica en la Tabla 4. Los resultados se compilan en la Tabla 4 y comprenden del ejemplo 289 al ejemplo 314.

TABLA 4

N°	PM	Nombre del compuesto	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
289	480,99	2-{4-[1-(4-cloro-3,5-	2-[4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-	[M+H] ⁺ 481,2

ES 2 326 930 T3

5		dietoxibencil)-	[1,3,5]triazin-2-	
		piperidin-4-	ilamino]-etanol	
10		ilamino]-6-metoxi-	(intermediario C26) y 4-	
		[1,3,5]triazin-2-	cloro-3,5-	
15		ilamino]-etanol	dietoxibenzaldehído	
			(intermediario D20)	
20	290	2-{4-[1-(2,6-	2-[4-metoxi-6-	[M+H] ⁺ 541,4
		dietoxi-4'-	(piperidin-4-ilamino)-	
25		fluorobifenil-4-	[1,3,5]triazin-2-	
		ilmetil)-	ilamino]-etanol	
30		piperidin-4-	(intermediario C26) y	
		ilamino]-6-metoxi-	2,6-dietoxi-4'-fluoro-	
35		[1,3,5]triazin-2-	bifenil-4-carbaldehído	
		ilamino]-etanol	(intermediario D34)	
40	291	N-[1-(3,5-dietoxi-	6-metoxi-N-(2-metoxi-	[M+H] ⁺ 479,1
		4-fluorobencil)-	etil)-N'-piperidin-4-il-	
45		piperidin-4-il]-6-	[1,3,5]triazina-2,4-	
		metoxi-N'-(2-	diamina (intermediario	
50		metoxi-etil)-	C27) y 3,5- dietoxi-4-	
		[1,3,5]triazina-	fluoro-benzaldehído	
		2,4-diamina	(intermediario D12)	
55	292	N-[1-(4-cloro-3,5-	6-metoxi-N-(2-	[M+H] ⁺ 495,3
		dietoxibencil)-	metoxietil)-N-piperidin-	
60		piperidin-4-il]-6-	4-il-[1,3,5]triazina-	
		metoxi-N-(2-	2,4-diamina	
65		metoxi-etil)-	(intermediario C27) y 4-	
		[1,3,5]triazina-	cloro-3,5-	
		2,4-diamina	dietoxibenzaldehído	

ES 2 326 930 T3

			(intermediario D20)	
5	293	554,66	N-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-N'-(2-metoxietil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediario C27) y 2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldehído (intermediario D34)	[M+H] ⁺ 555,3
10				
15				
20				
25	294	434,51	N-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-N'-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediario C28) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (intermediario D12)	[M+H] ⁺ 435,2
30				
35				
40	295	450,97	N-[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-N'-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediario C28) y 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (intermediario D20)	[M+H] ⁺ 451,1
45				
50				
55				
60	296	510,61	N-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metoxi-N'-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (intermediario C28) y 2,6-dietoxi-4'-	[M+H] ⁺ 511,4
65				

ES 2 326 930 T3

5			[1,3,5]triazina- 2,4-diamina	fluoro-bifenil-4- carbaldehído (intermediario D34)	
10	297	534,63	{4-[1-(35-dietoxi- 4-fluorobencil)- piperidin-4- ilamino]-6-metoxi- [1,3,5]triazin-2- ilamino}-acetato de terc-butilo	[4-metoxi-6-(piperidin- 4-ilamino)- [1,3,5]triazin-2- ilamino]-acetato de terc-butilo (intermediario C29) y 3,5-dietoxi-4-fluoro- benzaldehído (intermediario D12)	[M+H] ⁺ 535,2
15					
20					
25					
30	298	551,08	{4-[1-(4-cloro- 3,5- dietoxibencil)- piperidin-4- ilamino]-6-metoxi- [1,3,5]triazin-2- ilamino}-acetato de terc-butilo	[4-metoxi-6-(piperidin- 4-ilamino)- [1,3,5]triazin-2- ilamino]-acetato de terc-butilo (intermediario C29) y 4- cloro-3,5- dietoxi- benzaldehído (intermediario D20)	[M+H] ⁺ 551,3
35					
40					
45					
50					
55	299	610,73	{4-[1-(2,6- dietoxi-4'- fluorobifenil-4- ilmetil)- piperidin-4 ilamino]-6-metoxi- [1,3,5]triazin-2-	[4-metoxi-6-(piperidin- 4-ilamino)- [1,3,5]triazin-2- ilamino]-acetato de terc-butilo (intermediario C29) y 2,6-dietoxi- 4'-fluoro-	[M+H] ⁺ 611,3
60					
65					

ES 2 326 930 T3

		ilamino}-acetato de terc-butilo	bifenil-4-carbaldehído (intermediario D34)	
300	506,64	[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-(4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	(4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-ilamina (intermediario C30) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (intermediario D12)	[M+H]+ 507,3
301	523,10	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	(4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-ilamina (intermediario C30) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (intermediario D20)	[M+H]+ 523,3
302	582,74	[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina	(4-metoxi-6-tiomorfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-ilamina (intermediario [M+H]+C30) y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (intermediario D34)	[M+H]+ 583,3
303	468,55	metanosulfonato de 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-	metanosulfonato de 2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-ilo (intermediario C31) y	[M+H]+ 469,3

ES 2 326 930 T3

		4-ilamino]- pirimidin-5-ilo	3,5-dietoxi-4-fluoro- benzaldehído (intermediario D12)	
304	485,00	metanosulfonato de 2-[1-(4-cloro-3,5- dietoxi-bencil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5-ilo	metanosulfonato de 2- (piperidin-4-ilamino)- pirimidin-5-ilo (intermediario C31) y 4- cloro-3,5-dietoxi- benzaldehído (intermediario D20)	[M+H]+ 485,2
305	544,65	metanosulfonato de 2-[1-(2,6-dietoxi- 4'-fluoro-bifenil- 4-ilmetil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5-ilo	metanosulfonato de 2- (piperidin-4-ilamino)- pirimidin-5-ilo (intermediario C31) y 2,6-dietoxi-4'-fluoro- bifenil-4-carbaldehído (intermediario D34)	[M+H]+ 545,2
306	429,49	{2-[1-(3,5- dietoxi-4- fluorobencil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5- iloxi]- acetonitrilo	[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin-5- iloxi]-acetonitrilo (intermediario C32) y 3,5-dietoxi-4- fluorobenzaldehído (intermediario D12)	[M+H]+ 430,4
307	445,95	{2-[1-(4-cloro- 3,5- dietoxibencil)-	[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin-5- iloxi]-acetonitrilo	[M+H]+ 446,3

ES 2 326 930 T3

5		piperidin-4-ilamino]-	(intermediario C32) y 4-cloro-3,5-	
10		pirimidin-5-iloxi]-	dietoxibenzaldehído	
		acetonitrilo	(intermediario D20)	
15	308	505,59	{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi]-acetonitrilo	[M+H] ⁺ 506,2
20			(intermediario C32) y	
25			2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído	
30			(intermediario D34)	
35	309	480,99	rac-3-(2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-iloxi)-propano-1,2-diol	[M+H] ⁺ 481,2
40			rac-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-propano-1,2-diol (intermediario C33)	
45			y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído	
50			(intermediario D20)	
55	310	540,63	rac-3-{2-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-	[M+H] ⁺ 541,2
60			rac-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-iloxi]-propano-1,2-diol (intermediario C33)	
65			y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-	

ES 2 326 930 T3

		pirimidin-5-iloxi}	carbaldehído	
5		propano- 1,2-diol	(intermediario D34)	
311	464,99	3-{2-[1-(4-cloro- 3,5- dietoxibencil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5- iloxi}-propan- 1- ol	3-[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin- 5- iloxi]-propan-1-ol (intermediario C34) y 4- cloro-3,5- dietoxibenzaldehído (intermediario D20)	[M+H]+ 465,2
312	524,63	3-{2-[1-(2,6- dietoxi-4'- fluorobifenil-4- ilmetil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5- iloxi}-propan- 1- ol	3-[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin- 5- iloxi]-propan-1-ol (intermediario C34) y 2,6-dietoxi-4'- fluorobifenil-4- carbaldehído (intermediario D34)	[M+H]+ 525,1
313	463,96	2-{2-[1-(4-cloro- 3,5dietoxibencil)- piperidin-4- ilamino]- pirimidin-5- iloxi}-pirimidin- 5-iloxi}-acetamida	2-[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin- 5- iloxi]-acetamida (intermediario C35) y 4- cloro-3,5- dietoxibenzaldehído (intermediario D20)	[M+H]+ 464,2
314	523,61	2-{2-[1-(2,6- dietoxi-4'-	2-[2-(piperidin-4- ilamino)-pirimidin-5-	[M+H]+ 524,3

5		fluorobifenil-4-	iloxi]-acetamida	
		ilmetil)-	(intermediario C35) y	
10		piperidin-4-	2,6-dietoxi-4'-	
		ilamino]-	fluorobifenil-4-	
		pirimidin-5-	carbaldehído	
15		iloxi}-acetamida	(intermediario D34)	

Ejemplo 315

Ácido {4-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético

A una solución agitada de {4-[1(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acetato de terc-butilo (0,09 g, 0,2 mmol, 1,0 equiv; ejemplo 297) en THF/metanol (1:1) (4 mL) se añadió gota a gota una solución 1 M de LiOH en agua (0,42 mL, 0,42 mmol, 2,1 equiv). Tras 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, el pH se ajustó a 3-4 con HCl diluido y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano/ isopropanol (4:1). Las capas orgánicas combinadas se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida para proporcionar 0,031 g (32%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM (ISN): 477,2 [M-H]⁻.

Ejemplos 316 y 317

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 315 otros derivados de triazina han sido sintetizados a partir de {4-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acetato de terc-butilo (ejemplo 298) y a partir de {4-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acetato de terc-butilo (ejemplo 299) tal como se indica en la Tabla 5. Los resultados se compilan en la Tabla 5 y comprende el ejemplo 316 y el ejemplo 317.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 326 930 T3

TABLA 5

N°	PM	Nombre del compuesto	Materiales de partida	ISP o ISN [M+H] ⁺ o [M+H] ⁻ encontrado
316	494,98	ácido {4-[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético	{4-[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acetato de terc-butilo (ejemplo 298)	[M+H] ⁺ 495,2
317	554,62	ácido {4-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acético	{4-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-acetato de terc-butilo (ejemplo 299)	[M-H] ⁻ 553,2

ES 2 326 930 T3

Ejemplo A

Pueden elaborarse de forma convencional comprimidos recubiertos de película que contienen los siguientes ingredientes:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>
---------------------	-----------------------

Núcleo:

Compuesto de fórmula I	10,0 mg 200,0 mg
------------------------	------------------

Celulosa microcristalina	23,5 mg 43,5 mg
--------------------------	-----------------

Lactosa hidratada	60,0 mg 70,0 mg
-------------------	-----------------

Povidona K30	12,5 mg 15,0 mg
--------------	-----------------

Glicolato de almidón de maíz	12,5 mg 17,0 mg
------------------------------	-----------------

Estearato magnésico	1,5 mg 4,5 mg
---------------------	---------------

(Peso del núcleo)	120,0 mg 350,0 mg
-------------------	-------------------

Cubierta de película:

Hidroxipropil metil celulosa	3,5 mg 7,0 mg
------------------------------	---------------

Polietilenglicol 6000	0,8 mg 1,6 mg
-----------------------	---------------

Talco	1,3 mg 2,6 mg
-------	---------------

Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg 1,6 mg
----------------------------	---------------

Dióxido de titanio	0,8 mg 1,6 mg
--------------------	---------------

El ingrediente activ se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón de maíz y estearato magnésico y se comprime para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución acuosa/suspensión de la cubierta de película mencionada anteriormente.

Ejemplo B

Pueden elaborarse de forma convencional cápsulas que contienen los siguientes ingredientes:

55

60

65

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
---------------------	--------------------

Compuesto de fórmula I	25,0 mg
------------------------	---------

Lactosa	150,0 mg
---------	----------

Almidón de maíz	20,0 mg
-----------------	---------

Talco	5,0 mg
-------	--------

Los componentes se tamizan y se mezclan y se rellenan en cápsulas de tamaño 2.

ES 2 326 930 T3

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula I	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato sódico	para obtener un pH final de 7
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Ejemplo D

Pueden elaborarse de forma convencional las cápsulas blandas de gelatina que contienen los siguientes ingredientes:

Contenido de la cápsula

Compuesto de fórmula I	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de semilla de soja hidrogenada	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de semilla de soja	110,0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El ingrediente activo se disuelve en una mezcla fundida caliente del resto de ingredientes y la mezcla se rellena en cápsulas blandas de gelatina de un tamaño adecuado. Las cápsulas blandas de gelatina se tratan de acuerdo con los procedimientos normales.

ES 2 326 930 T3

Ejemplo E

Pueden elaborarse de forma convencional los sobres que contienen los siguientes ingredientes:

5	Compuesto de fórmula I	50,0 mg
	Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
10	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	Carboximetil celulosa sódica	14,0 mg
15	Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
	Estearato magnésico	10,0 mg
20	Aditivos aromatizantes	1,0 mg

25 El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato magnésico y los aditivos aromatizantes y se rellenan en sobres.

30

35

40

45

50

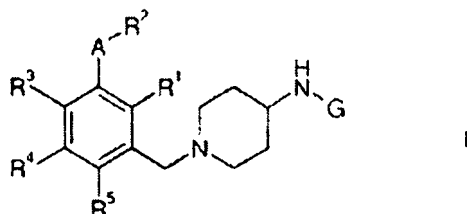
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula



en el que

A es -O- o -NH-;

R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C1-7 y halógeno;

R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C2-7, alqueno-C2-7, halógeno-alquilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, y bencilo, o, en el caso de que R3 y R4 formen un anillo, R2 también pueden ser metilo;

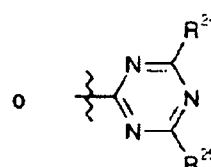
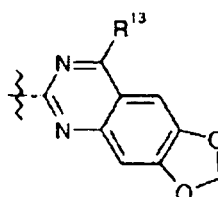
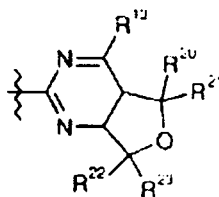
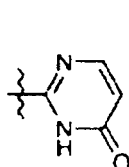
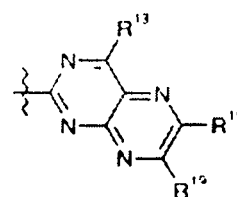
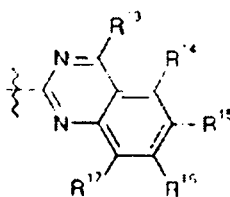
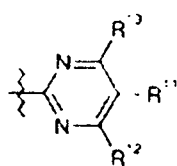
R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, hidroxilo, alcoxi C1-7, alquenoiloxi C2-7, hidroxilo-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, -O-cicloalquilo-C3-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -C(O)OR6, en el que R6 es alquilo C1-7, -NH-C(O)-R7, en el que R7 es alquilo C1-7, -S(O)-R8, en el que R8 es alquilo C1-7, -O-SO2-R9, en el que R9 es alquilo C1-7, fenilo sustituido por halógeno, amino y pirrolilo;

R4 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C1-7, amino, nitro, hidroxilo-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, y -O-bencilo;

o R3 y R4 están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R3 y R4 juntos son -CH=CH-CH=CH- o -O-C(CH3)2-CH=CH-;

R5 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-7 y alcoxi- C1-7 alcoxi C1-7;

G se selecciona de entre los grupos



en el que

R10 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR26, en el que R26 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, -C(O)OR27, en el que R27 es alquilo C1-7, tiazolilo, tienilo, y azetidínilo, o, en el caso de que R11 sea ciano, R10 también pueden ser amino;

R11 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, ciano, nitro, -COOH, -CONHR28, en el que R28 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno y halógeno-alcoxi C1-7, -OR30, en el que R30 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, ciano-alquilo C1-7, alquilsulfonilo-C1-7 y -CH2-CONH2, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOH y -CONH2, y piridilo;

R12 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOR28, en el que R28 es hidrógeno o alquilo C1-7, y hidroxi-C1-7-alquilamino;

R13 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR29, en el que R29 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo;

R14, R15, R16 y R17 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, hidroxi, y alcoxi C1-7;

R18 y R19 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R20, R21, R22 y R23 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R14 y R25 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, tiomorfolinilo y -NHR31, en el que R31 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, hidroxi-alquilo C1-7, alcoxi C1-7- alquilo C1-7 y -CH2-COOR32, en el que R32 es hidrógeno o alquilo C1-7;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es O.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en el que R1 es hidrógeno o halógeno.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C2-7, alqueno C1-7, halógeno-alquilo C1-7, alcoxi C1-7-C1-7-alquilo y bencilo.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en etilo, propilo, isopropilo, alilo, 2-fluoroetilo, metoximetilo, butilo, isobutilo y bencilo.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, hidroxi, alcoxi C1-7, alqueno C2-7, hidroxi-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, -OC3-7-cicloalquilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -C(O)OR6, en el que R6 es alquilo C1-7, -NH-C(O)-R7, en el que R7 es alquilo C1-7, -S(O)-R8, en el que R8 es alquilo C1-7, -O-SO2-R9, en el que R9 es alquilo C1-7, amino y pirrolilo.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alcoxi C1-7 y halógeno.

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R3 es halógeno.

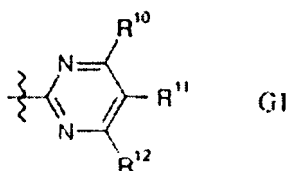
9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R3 es fenilo sustituido por halógeno.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R4 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C1-7, nitro, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, y -O-bencilo.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R3 y R4 están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R3 y R4 juntos son -CH=CH-CH=CH- o -O-C (CH3)2-CH=CH-.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R5 es hidrógeno.

13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que G es



y en el que

R10 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR16, en el que R16 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, -C(O)OR27, en el que R27 es alquilo C1-7, tiazolilo, tienilo, y azetidino, o, en el caso de que R11 sea ciano, R10 también pueden ser amino;

R11 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, ciano, nitro, -COOH, -CONHR28, en el que R28 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno y halógeno-alcoxi C1-7, -OR30, en el que R30 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidroxilo-alquilo C1-7, ciano-alquilo C1-7, alquilsulfonilo-C1-7 y -CH2-CONH2, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOH y -CONH2, y piridilo;

R12 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOR28, en el que R28 es hidrógeno o alquilo C1-7, y hidroxilo-C1-7-alquilamino.

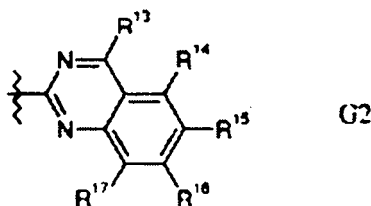
14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que

R10 es hidrógeno o alquilo C1-7;

R11 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, -COOH, -CONH2, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOH y -CONH2, y piridilo;

y R12 es hidrógeno o alquilo C1-7.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que G es



y en el que

R13 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos se-

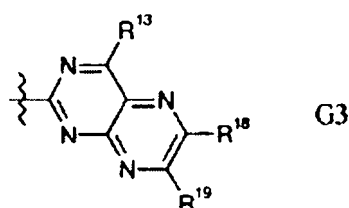
leccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR₂₉, en el que R₂₉ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo; y

R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, hidroxilo, y alcoxi C1-7.

16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o 15, en el que R₁₅ y R₁₆ son alcoxi C1-7.

17. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o 15 o 16, en el que R₁₃ es piperidinilo o morfolinilo.

18. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que G es

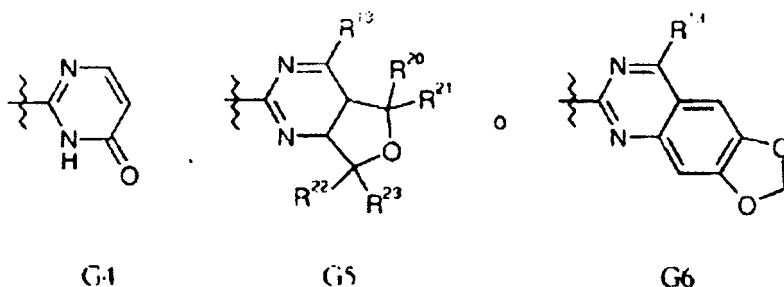


y en el que

R₁₃ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR₂₉, en el que R₂₉ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo; y

R₁₈ y R₁₉ independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7.

19. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que G es

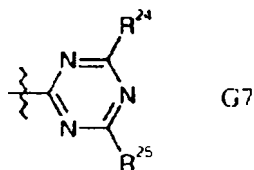


y en el que

R₁₃ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-C1-7-alquilo y -COOH, -OR₂₉, en el que R₂₉ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo;

y R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7.

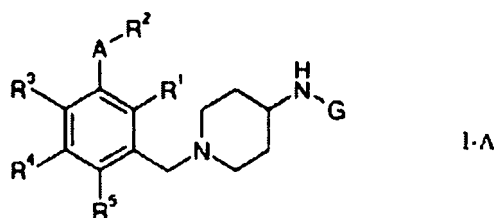
20. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que G es



y en el que R14 y R15 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, tiomorfolinilo y -NHR31, en el que R31 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, hidroxi-alquilo C1-7, alcoxi C1-7-C1-7-alquilo y -CH2-COOR32, en el que R32 es hidrógeno o alquilo C1-7.

21. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o 20, en el que R24 y R25 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7 y alcoxi C1-7.

22. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula



en el que

A es -O- o -NH-;

R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C1-7 y halógeno;

R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C2-7, alqueno-C2-7, halógeno-alquilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, y bencilo, o, en el caso de que R3 y R4 formen un anillo, R2 también pueden ser metilo;

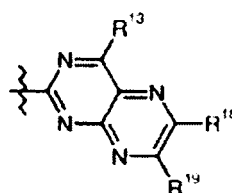
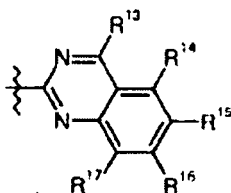
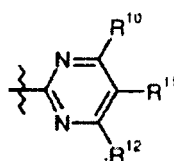
R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, hidroxi, alcoxi C1-7, alquenoiloxi C2-7, hidroxi-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, -O-cicloalquilo-C3-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -C(O)OR6, en el que R6 es alquilo C1-7, -NH-C(O)-R7, en el que R7 es alquilo C1-7, -S(O)-R8, en el que R8 es alquilo C1-7, -O-SO2-R9, en el que R9 es alquilo C1-7, amino y pirrolilo;

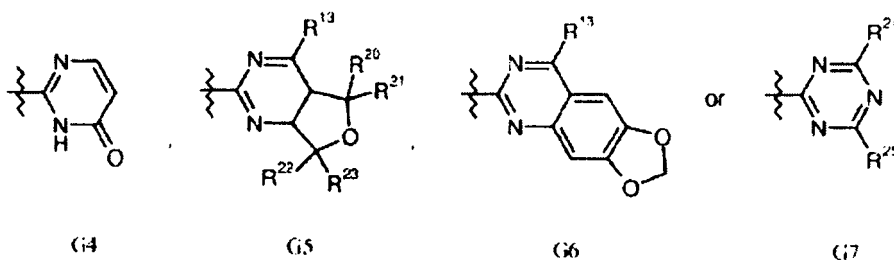
R4 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alcoxi C1-7, amino, nitro, hidroxi-alcoxi C1-7, alcoxi C1-7-alcoxi C1-7, y -O-bencilo;

o R3 y R4 están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R3 y R4 juntos son -CH=CH-CH=CH- o -O-C(CH3)2-CH=CH-;

R5 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-7 y alcoxi C1-7-alcoxi C1-7;

G se selecciona de entre los grupos





en el que

R10 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR26, en el que R26 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, -C(O)OR27, en el que R27 es alquilo C1-7, tiazolilo, tienilo, y azetidínilo, o, en el caso de que R11 sea ciano, R10 también puede ser amino;

R11 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, ciano, nitro, -COOH, -CONHR28, en el que R28 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno y halógeno-alcoxi C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOH y -CONH2, y piridilo;

R12 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, -COOR28, en el que R28 es hidrógeno o alquilo C1-7, y hidroxi-C1-7-alquilamino;

R13 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, alcoxi C1-7, amino, piperidinilo, morfolinilo, halógeno, halógeno-alquilo C1-7, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, halógeno-alquilo C1-7 y -COOH, -OR29, en el que R29 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C1-7, alcoxi C1-7 y halógeno, tiazolilo, piridilo y tienilo;

R14, R15, R16 y R17 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7, halógeno, hidroxi, y alcoxi C1-7;

R18 y R19 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R20, R21, R22 y R23 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C1-7;

R24 y R25 independientemente el uno del otro están seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-7 y alcoxi C1-7;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-etil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-2-il-amina,

ácido 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico,

ácido 2-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-5-carboxílico,

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina,

ES 2 326 930 T3

[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 5 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 10 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina,
 15 4-{2-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-benzamida,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il)-amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(6,7-dimetoxi-4-morfolin-4-il-quinazolin-2-il)-amina,
 20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

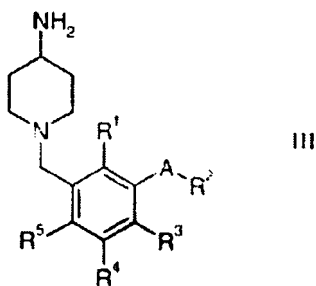
24. Un proceso para la fabricación de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, cuyo proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

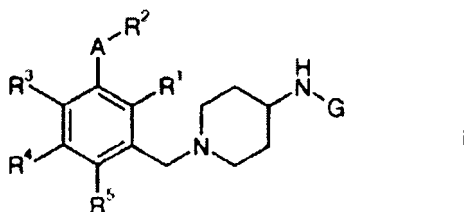
G-X

II

en el que G es como se ha definido en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula

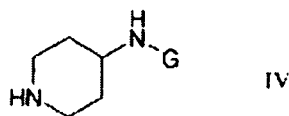


en el que A y R¹ a R⁵ son como se ha definido en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula

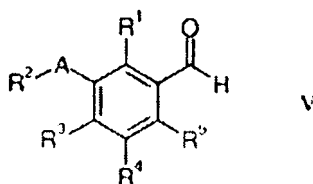


y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable; o, alternatively,

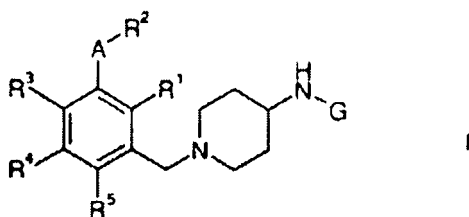
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



10 en el que G es como se ha definido en la reivindicación 1, con un aldehído de fórmula



25 en el que A y R1 a R5 son como se ha definido en la reivindicación 1, empleando un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula



35 y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

40 25. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 así como un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

26. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para utilizar como sustancias terapéuticamente activas.

45 27. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para utilizar como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores SST subtipo 5.

50 28. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus de tipo II, alteración de la glucosa en ayunas, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas micro y macrovasculares, post-transplante en diabetes mellitus de tipo I, diabetes gestacional, obesidad, enfermedades inflamatorias del intestino como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, malabsorción, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y otros trastornos de la piel, e inmunodeficiencias.

55 29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28 para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus de tipo II, alteración de la glucosa en ayunas y tolerancia anormal a la glucosa.