



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 985**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 473/16 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07786799 .2**

96 Fecha de presentación : **22.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2044054**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54

Título: **Derivados de pirimidina y quinazolina como modulares de la actividad del receptor de la somatostatina.**

30

Prioridad: **29.06.2006 EP 06116346**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2011

73

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

72

Inventor/es: **Christ, Andreas D. y**
Martin, Rainer E.

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

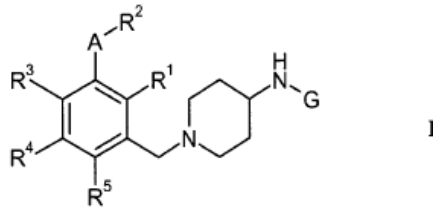
ES 2 364 985 T3

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

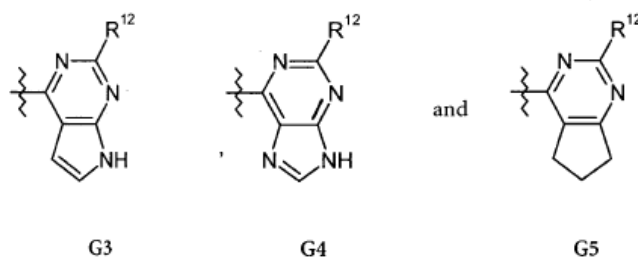
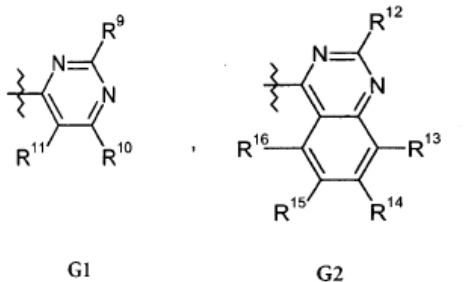
Derivados de pirimidina y quinazolina como moduladores de la actividad del receptor de la somatostatina

- 5 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.
- 10 En particular, la presente invención está relacionada con los compuestos de fórmula general I



en los que

- 15 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;
- R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, alquenoalcoxi C₂₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C₁₋₇, -O-SO₂-R⁸ en el que R⁸ es alquilo C₁₋₇ 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;
- 30 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 -O-C(CH₃)₂-CH=CH-;
- R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alcoxi C₁₋₇;
- 35 G se selecciona de entre los grupos



en los que

5 R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, fenilo, $-OR^{17}$, en el que R^{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-C(O)-OR^{18}$, en el que R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

10 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , $-C(O)-OR^{19}$, en el que R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-NR^{20}R^{21}$, en el que R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} y R^{21} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} y alquilcarbonilo C_{1-7} , o en el que R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

15 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, $-(CH_2)_m-C(O)-OR^{22}$, en el que m es 0 o 1 y R^{22} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , feniloxi, en el que el fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno y halógeno alquilo C_{1-7} , y $-(CH_2)_n$ -fenilo, en el que n es 0 o 1 y fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno y halógeno alquilo C_{1-7} ;

20 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, fenilo, $-OR^{23}$, en el que R^{23} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-C(O)-OR^{24}$, en el que R^{24} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

25 R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, hidroxilo, y alcoxi C_{1-7} ;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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).

30 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.

35 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.

40 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

45 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

50 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

60

65

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. Azzizadeh, S. Moldovan, M. K. Ray, T. E. Adrian, X. Ding, D. H. Coy y F. C. Brunica *Diabetes* 1998, 47, 254-258; M. Norman, S. Moldovan, V. Seghers, X.-P. Wang, F. J. DeMayo y F. C. Brunica *Ann. Surg.* 2002, 235, 767-774; T.A. Tirone, M. A. Norman, S. Moldovan, F. J. DeMayo, X.-P. Wang y F. C. Brunica *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 frente 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 e la DMNDI, el subyacente desajuste de la glucosa en ayunas y el tolerancia anormal a la glucosa, así como las complicaciones de la diabetes mellitus a largo plazo insuficientemente controlada.

Los moduladores del receptor de somatostatina se conocen a partir de WO 01/44191.

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. Turton, 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 C₁₋₇ 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, isopropilo, butilo e isobutilo, y más preferiblemente los grupos que se ejemplifican específicamente aquí.

El término "alqueno inferior" o "alqueno 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 alqueno son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferible es 2-propenilo (alilo).

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" denota un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

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, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, preferiblemente metoxi y etoxi y más preferible los grupos específicamente ejemplificados aquí.

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 preferible 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, clorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, siendo especialmente preferible trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

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, clorometoxi, 2-fluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi, siendo especialmente preferible trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

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.

5 El término "alquilsulfonilo inferior" o "alquilsulfonilo-C₁₋₇" se refiere al grupo R'-C(O)-, en el que R' es un alquilo inferior como se ha definido aquí. Ejemplos de grupos alquilcarbonilo son por ejemplo, acetilo (metilcarbonilo) o etilcarbonilo.

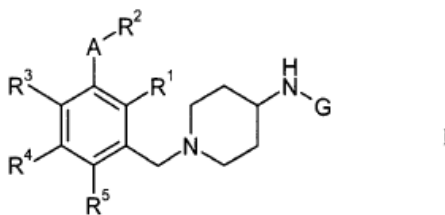
10 El término "forma un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros" se refiere a un anillo N-heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azepanilo. Un anillo heterocíclico preferible es azetidinilo.

15 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, *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.

20 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.

25 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".

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



en el que

45 A es -O- o -NH-;

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

50 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;

55 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-cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, -NR₆R₇, en el que R⁶ y R⁷ independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C₁₋₇, -O-SO₂-R⁸ en el que R⁸ es alquilo C₁₋₇ y pirrolilo;

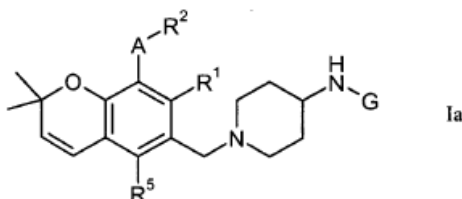
R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, amino, nitro, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, y -O-bencilo; o R³ y R⁴ están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de

que R⁶ y R⁷ independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C₁₋₇, -O-SO₂-R⁸, en el que R⁸ es alquilo C₁₋₇, y pirrolilo. Más preferibles son aquellos compuestos de fórmula I, en los que R³ es hidrógeno o halógeno, siendo especialmente preferibles aquellos compuestos, en los que R³ es halógeno. Más preferiblemente, R³ es cloro.

- 5 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.

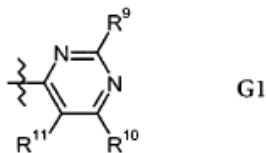
[Otro grupo de compuestos preferibles de fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos, en los que R₃ y R₉ están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R₃ y R₄ juntos son -O-C(CH₃)₂-CH=CH-.

Estos son compuestos de las fórmulas Ia:



- 15 Además, son preferibles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, en los que R⁵ es hidrógeno o halógeno, siendo más preferibles aquellos compuestos de fórmula I, 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



20 y en el que

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógenoalquilo C₁₋₇, amino, fenilo, -OR¹⁷, en el que R¹⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, y -C(O)-OR¹⁸, en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

25 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógenoalquilo C₁₋₇, -C(O)-OR¹⁹, en el que R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, y -NR²⁰R²¹, en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y R²¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y alquilcarbonilo C₁₋₇, o en el que R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

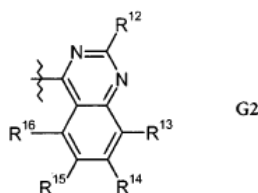
30 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, halógenoalquilo C₁₋₇, amino, -(CH₂)_m-C(O)-OR²², en el que m es 0 o 1 y R²² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, fenilo, en el que fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno y halógeno- alquilo C₁₋₇, y -(CH₂)_n-fenilo, en el que n es 0 o 1 y fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno y halógeno- alquilo C₁₋₇;

En este grupo, son preferibles aquellos compuestos de fórmula I, en los que R⁹ es hidrógeno o halógeno.

40 Además, son preferibles aquellos compuestos de fórmula I, en los que R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno y -C(O)-OR¹⁹, en el que R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇.

Además, son preferibles los compuestos de fórmula I, en los que R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno y fenilo, en el que fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇.

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



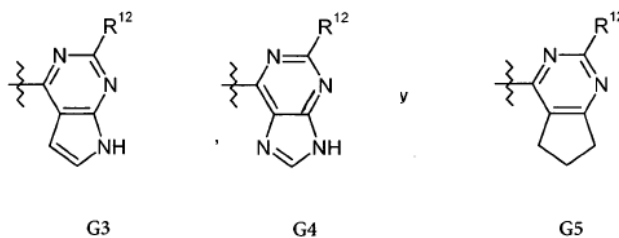
y en el que

5 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, fenilo, $-OR^{23}$, en el que R^{23} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-C(O)-OR^{24}$, en el que R^{24} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ; y

R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} independientemente el uno del otro son de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, hidroxilo, y alcoxi C_{1-7} .

10 En este grupo, son preferibles aquellos compuestos, en los que R^{12} es halógeno, más preferiblemente R^{12} es cloro.

Otro grupo de compuestos preferibles de fórmula I de acuerdo con la invención son aquellos, en los que G se selecciona del grupo que consiste en



15 y en el que

20 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, fenilo, $-OR^{23}$, en el que R^{23} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-C(O)-OR^{24}$, en el que R^{24} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} .

También en este grupo, aquellos compuestos son preferibles, en el que R^{12} es halógeno, más preferiblemente R^{12} es cloro.

Ejemplos de compuestos preferibles de fórmula I son los siguientes:

25 (2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

2-cloro-N-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-N'-isopropil-pirimidina-4,6-diamina,

30 (2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

N-[2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-acetamida,

N4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina,

35 (2,7-dicloro-quinazolin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

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

40 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

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

[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il]-amina,

45 6-cloro-N4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-2,4-diamina,

6-cloro-N4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-4,5-diamina,

50 (6-azetidín-1-il-2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

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

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

55 (2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

- [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-pirimidin-4-il)-amina,
 5 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-amina,
 6-cloro-N4-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-4,5-diamina,
 N-{2-cloro-6-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-acetamida,
 10 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-(2-etil-4,5-dimetoxibencil)-pirimidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(7-cloro-quinazolin-4-il) -amina,
 15 N6-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-9H-purina-2,6-diamina,
 6-cloro-N4-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-4,5-diamina,
 (6-cloro-5-fenoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 20 (6-cloro-5-o-toliloxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 25 [6-cloro-5-(2-etoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il] -amina,
 [6-cloro-5-(4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [6-cloro-5-(2-metoxi-bencil)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il] -amina,
 30 [6-cloro-5-(2-trifluorometil-bencil)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il] -amina,
 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-amina,
 35 (2-cloro-pirimidin-4-il)- [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il] -amina,
 (2-cloro-pirimidin-4-il) -[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-pirimidin-4-il)-amina,
 40 4-[4-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
 (2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 45 (2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-[3-metoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 50 3-[4-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxi-fenol,
 (2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 55 (2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 60 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina,
 65 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)- [1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il] - amina,
 5 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina,
 10 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina,
 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 15 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 20 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina,
 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina,
 25 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 30 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina,
 4-[4-(2,6-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
 35 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina,
 40 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina,
 45 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina,
 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-1-il]-amina,
 50 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 3-[4-(2,6-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxi-fenol,
 55 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina,
 60 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina,
 (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 65 4-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol,

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

2-cloro-6-[1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-5-nitro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 5 2-cloro-6-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,
 N-{2-cloro-6-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-acetamida,
 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 10 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-amina,
 15 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3,4-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 20 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 25 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-{1-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-amina,
 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-amina,
 30 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 35 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-amina,
 40 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 45 [1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 50 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina,
 4-[4-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
 55 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 60 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il}-amina,
 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina,
 65 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina,

(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 5 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 3-[4-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxi-fenol,
 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 10 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina,
 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina,
 15 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina,
 20 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 25 4-[4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 30 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina,
 metanosulfonato de 4-[4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenilo,
 35 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-amina,
 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-amina,
 40 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 45 3-[4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxi-fenol,
 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(3-benciloxi-5-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-amina,
 50 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 55 [1-(2-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-amina,
 {2,4-dicloro-6-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-acetato de etilo,
 {2,4-dicloro-6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-acetato de etilo,
 60 {2,4-dicloro-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-acetato de etilo,
 {4-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-2,6-dicloro-pirimidin-5-il}-acetato de etilo,
 65 {2,4-dicloro-6-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il}-acetato de etilo,

[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina,
 5 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina,
 {1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina,
 [1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina,
 10 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina,
 15 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina,
 (7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 20 4-[4-(7-cloro-quinazolin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,
 (7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 25 (7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(7-cloro-quinazolin-4-il)-amina,
 30 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(7-cloro-quinazolin-4-il)-amina,
 (7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 35 (2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 40 (2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 (2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina,
 45 [1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,
 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,
 2-etoxi-4-[4-(9H-purin-6-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,
 50 [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,
 [1-(3-etoxi-4-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,
 [1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,
 55 {1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,
 [1-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,
 60 [1-(3-isobutoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,
 [1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,
 65 [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina,

5 ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-2,4-dicarboxílico,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

10

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

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

15 (6-cloro-5-o-toliloxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

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

20

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

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

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

25 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina,

2-cloro-6-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,

30

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

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

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

35 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

(7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40

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

45

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 ópticamente 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.

50

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.

55

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

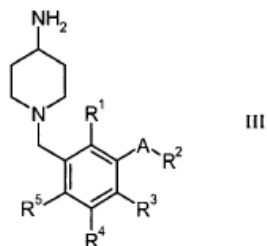
60

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

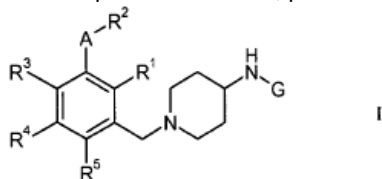
G-X

II

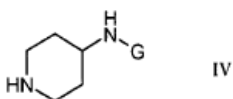
en el que G es como se ha definido aquí anteriormente y X es halógeno, con un compuesto de fórmula



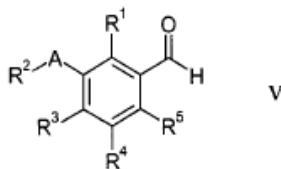
en el que A y R¹ a R⁵ son como se ha definido aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula



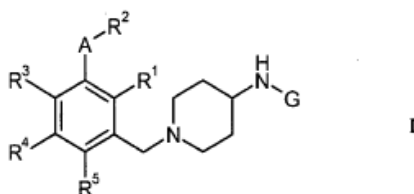
5 a y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable; o, alternativamente,
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



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



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



20 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.

25 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.

30 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.

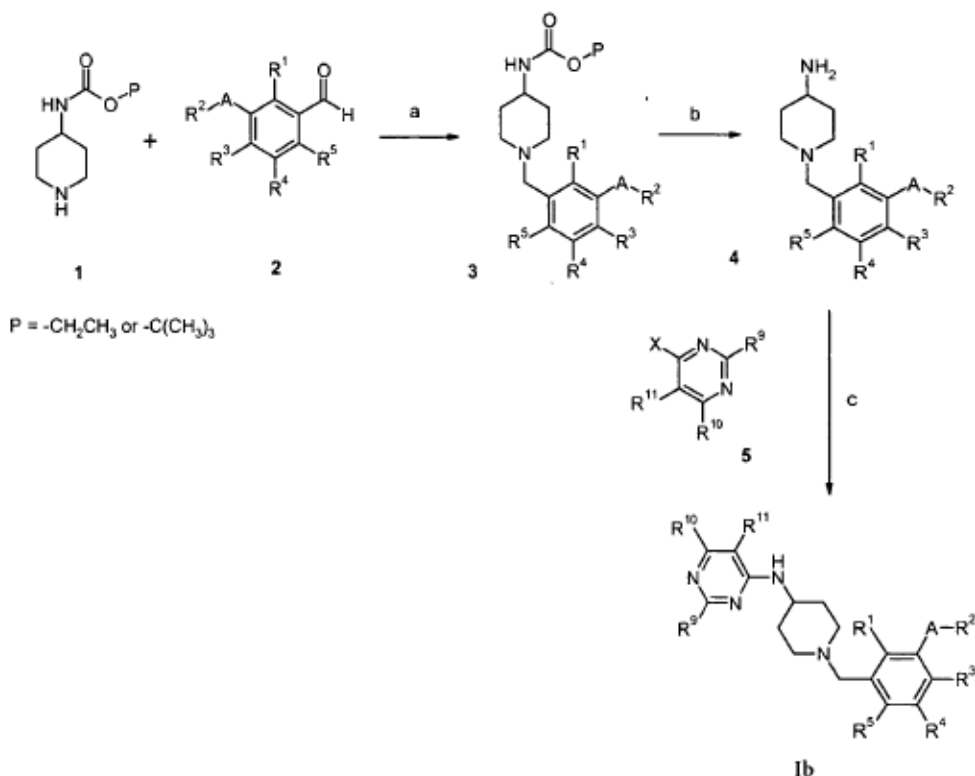
Además, la invención está relacionada con el uso de compuestos como se ha definido antes para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores SST subtipo 5. Ejemplos preferibles de dichas enfermedades son la diabetes 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 las fórmulas Ia a IId, se describe en los Esquemas 1 a 11.

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

Esquema I



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*-butiloxicarbonilo (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).

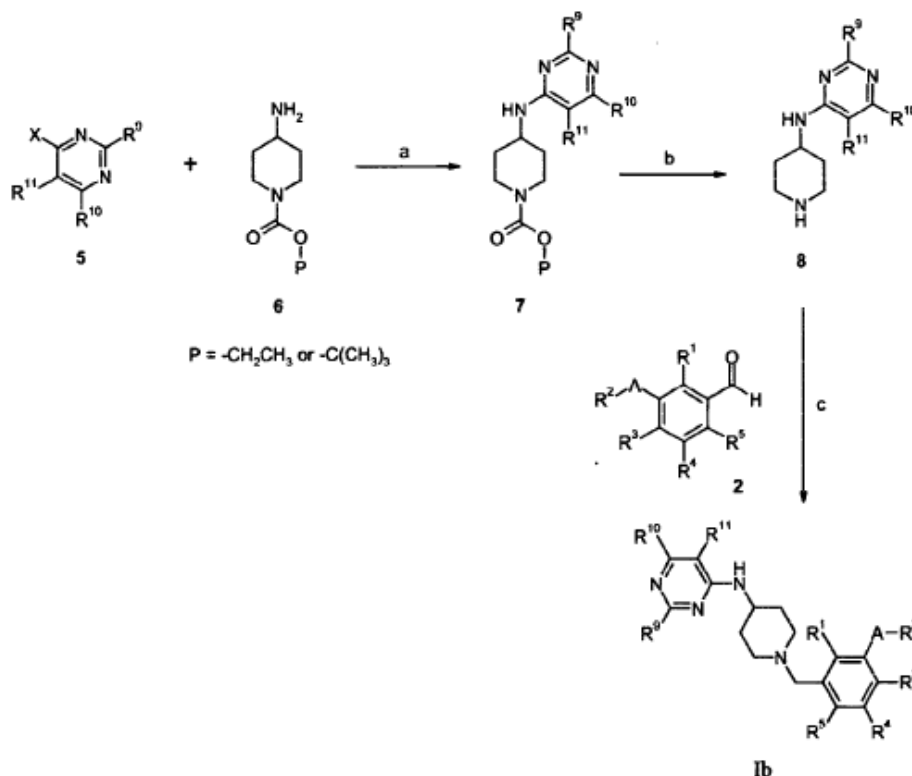
Los compuestos diana de fórmula I pueden sintetizarse mediante reacción de sustitución nucleofílica de 4-amino-piperidinas de fórmula 4 y una serie de pirimidinas, quinazolininas, pteridinas o triazinas con la estructura general 5 a temperatura ambiente o elevada (Esquema 1, paso c), en el que X es un 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). Los materiales de partida y algunos de los intermediarios con la estructura general 5 (por ejemplo, 4-cloro-pirimidinas, 2,4-dicloro-pirimidinas, 4-cloro-quinazolininas, 2,4-dicloroquinazolininas o 6-cloro-9H-purinas) 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 $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ HMBC. En algunos casos el espectro ^1H RMN revela la presencia de estructuras tautoméricas a temperatura ambiente (ta).

- 5 Alternativamente las estructuras diana I pueden lograrse utilizando reacciones de aminación catalizadas con Pd(0) de 4-halo-pirimidinas, 2,4-dihalo-pirimidinas, 4-halo-quinazolininas, 2,4-dihalo-quinazolininas o 6-halo-9H-purinas 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 compuestos 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(dibencilideno)acetato de paladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) o acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{COOCH}_3)_2$), un ligando de fosfina como trifenilfosfina, *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (*rac*-BINAP) o (R)-(-)-1-(S)-2-(diciclohexil-fosfino)ferrocenil]etildi-*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 Cs_2CO_3 o $\text{KO}^t\text{er}c\text{-Bu}$ 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 pueden también lograrse utilizando una secuencia de reacción invertida, es decir, acoplado primero los heterociclos halo-sustituídos 5 con la amina protegida con alquiloxicarbonilo 6 (Esquema 2, paso a). El grupo protector de piperidinas 7 se elimina entonces proporcionando las aminas secundarias 8 (Esquema 2, paso b), que producen una N-alkilación reductiva a las estructuras diana I (Esquema 2, paso c). En contraste a la estrategia resaltada en el Esquema 1, en el que el punto de diversificación es la porción heteroarilo, esta ruta sintética es de interés particular si la variación de la porción bencilo esta dirigida de una forma paralela y rápida.

Esquema 2



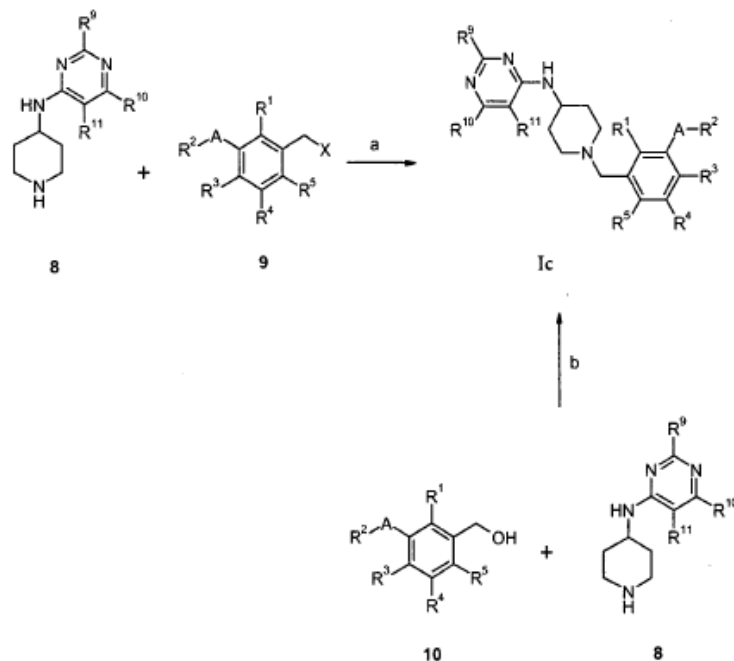
30

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, Cs_2CO_3 , K_2CO_3) o mediante reacciones análogas de alquilación (Esquema 3, paso a). Alternativamente las estructuras diana de fórmula I pueden ser accesibles mediante la reacción de Mitsunobu (D. L. Hughes, The

35

Mitsunobu Reaction, in *Organic Reactions*, Volumen 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; págs. 335-656) aplicando alcoholes 10 activados mediante una mezcla de trifenilfosfina y dietil- o di-*tert*-butil-azadicarboxilato (Esquema 3, paso b).

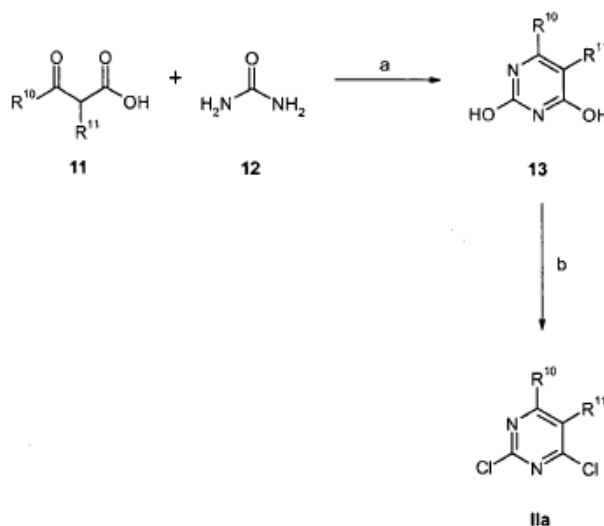
5 Esquema 3



Síntesis de intermediarios de pirimidina y quinazolina

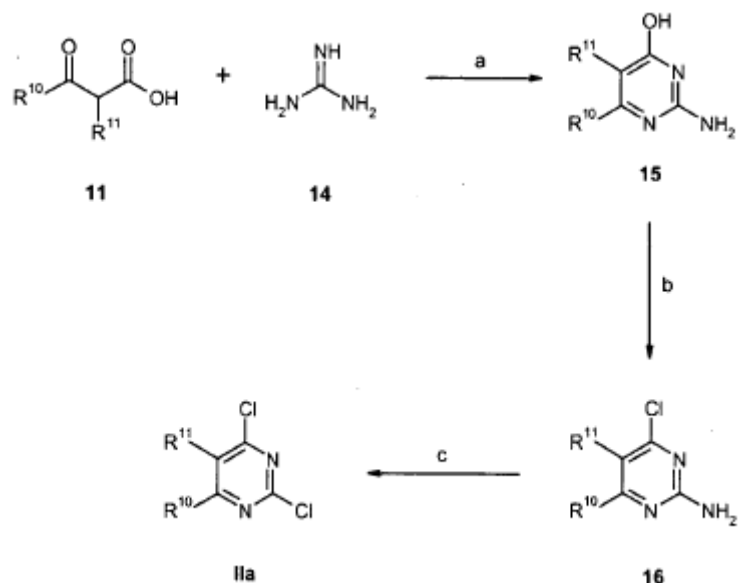
- 10 Los materiales de partida de fórmula general IIa están disponible comercialmente, se conocen por la literatura o pueden obtenerse aplicando los métodos clásicos de síntesis de pirimidina y la posterior conversión del grupo funcional como mediante condensación de ácidos β -ceto carboxílicos 11 (ésteres 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
- 15 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.
- 20 Además, el paso de halogenación puede realizarse en presencia o ausencia de cantidades catalíticas de *N,N*-dimetilanimilina. 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 estructuras diana Ila puede lograrse mediante la condensación de ácidos β -ceto carboxílicos 11 (ésteres malónicos) con guanidina (14) proporcionando 2-amino pirimidinas 15 (síntesis de 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 POCl_3 o $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$ (Esquema 5, paso b). El grupo 2-amino en las pirimidinas 16 puede transformarse entonces en cloruro utilizando condiciones de reacción estándar de Sandmeyer como diazotización con nitrito sódico en presencia de ácido clorhídrico a temperaturas bajas preferiblemente entre -10°C y 10°C (Esquema 5, paso c).

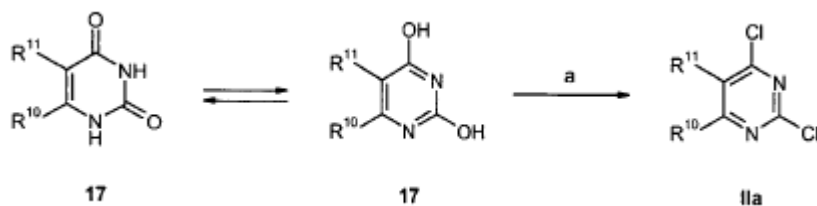
10 Esquema 5



De acuerdo con el Esquema 6 las estructuras diana Ila pueden obtenerse también mediante la halogenación de uracilos 17 con POCl_3 o $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$ (paso a). Esta ruta es particularmente adecuada para las pirimidinas con $\text{R}^1=\text{R}^2 =$ halógenos, como flúor o cloro.

15

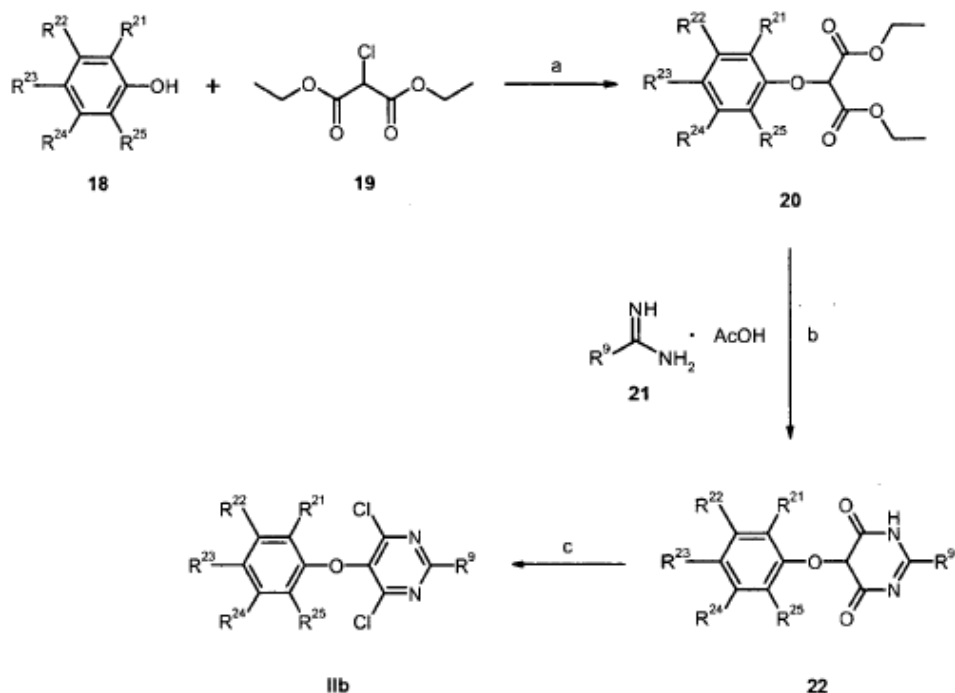
Esquema 6



20 Los intermediarios de 4,6-dicloro-5-fenoxi-pirimidina con la estructura general IIb pueden obtenerse mediante la secuencia de reacción esquematizada a continuación (R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} independientemente el uno del otro son de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} y alcoxi- C_{1-7}). La alquilación de fenoles 18 con 2-cloro-malonato de dietilo (cloromalonato de dietilo, 19) proporcionando los compuestos 20 (Esquema 7, paso a) que están condensados bajo condiciones básicas (por ejemplo, etanolato sódico) con acetato de formamidina o compuestos homólogos 21 como acetato de acetamida en un solvente como etanol proporcionando derivados de fenoxi pirimidinadiona 22 (Esquema 7, paso b). La cloración con POCl_3 o $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$ proporciona entonces los compuestos IIb (Esquema 7, paso c).

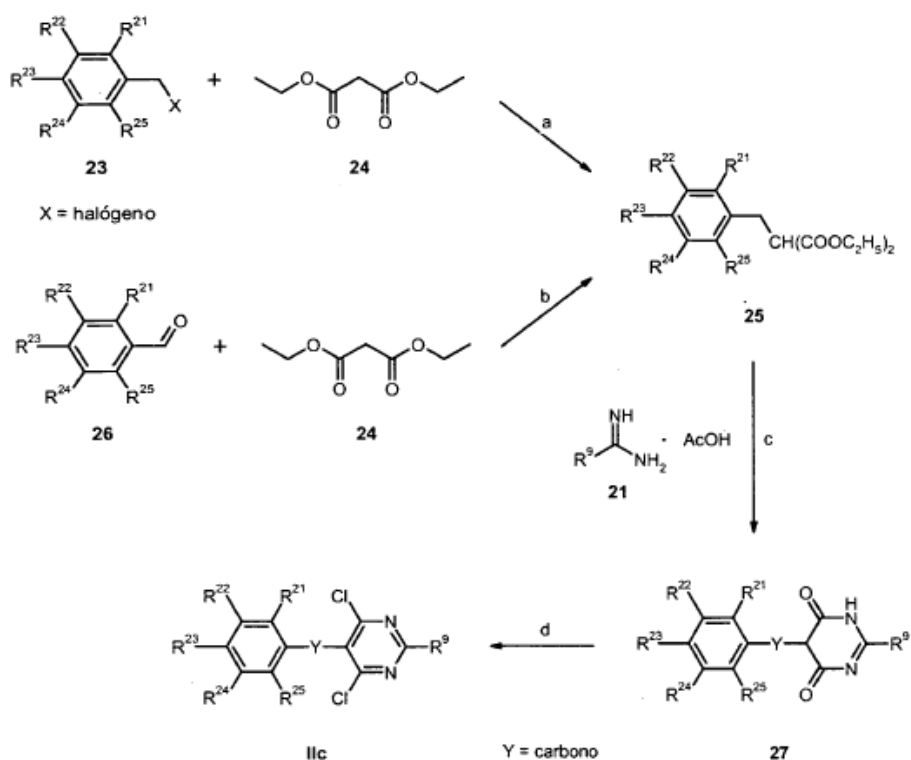
25

Esquema 7



- La síntesis de intermediarios 5-bencil-4,6-dicloro-pirimidina IIc que contienen un enlace de carbono (Y = C) entre el fenilo y la porción pirimidina puede lograrse mediante una secuencia de reacción descrita en el Esquema 8. La alquilación de haluros de bencilo 23 con malonato de dietilo (24) proporciona los compuestos 25 (Esquema 8, paso a), que puede obtenerse de forma alternativa mediante condensación de Knoevenagel de benzaldehídos 26 con 24 (Esquema 8, paso b). La conversión bajo condiciones básicas (por ejemplo, etanolato sódico) con acetato de formamida o compuestos homólogos 21 como acetato de acetamida en un solvente como etanol da acceso entonces a las pirimidinonas de bencilo 27 (Esquema 8, paso c). La cloración de 27 con POCl_3 o $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$ proporciona entonces los intermediarios IIc (Esquema 8, paso d).

Esquema 8

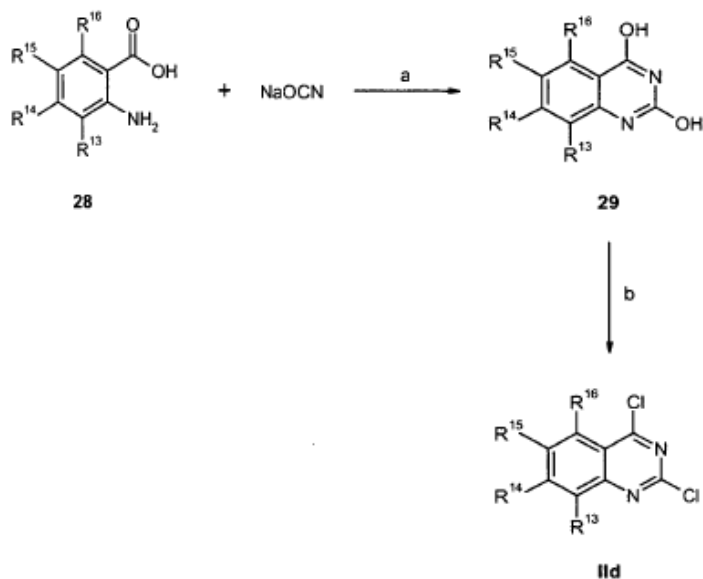


Existen millares de referencias conocidas en la materia que muestran métodos útiles para la preparación de pirimidinas. El lector es referido a (a) D. J. Brown, *The Pyrimidines*, en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed. A. Weissberger), Volumen 16, 1962, Interscience Publishers, New York; (b) D. J. Brown, *The Pyrimidines*, en *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 Ila-c se describen en los ejemplos.

Los materiales de partida de la fórmula general IId 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 quinazolinas IId se describe en el Esquema 9. La condensación de ácidos antranílicos 28 y cianato sódico o potásico en agua y ácido acético glacial proporciona quinazolina-2,4-dioles 29 (paso a; véase F. H. S. Curd, J. K. Landquist y F. L. Rose *J. Chem. Soc.* 1948, 1759-1766), que tras la posterior conversión del grupo funcional, por ejemplo, el tratamiento a elevadas temperaturas con oxiclورو de fósforo en cloroformo o sin cloroformo y en presencia o ausencia de N,N-dimetilanilina como catalizador, proporciona 2,4-dicloro-quinazolinas IId (paso b). Alternativamente, la ciclación de los ácidos antranílicos 28 en los quinazolina-2,4-dioles 29 puede lograrse utilizando urea preferiblemente a temperaturas elevadas con o sin solvente (véase (a) E. H. Huntress y J. V. K. Gladding *J. Am. Chem. Soc.* 1942, 64, 2544-2649; (b) E. Cuny, F. W. Lichtenthaler y A. Moser *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3029-3032).

Esquema 9



Para la síntesis de 4-cloroquinazolinas IId los ácidos antranílicos 28 se condensan preferentemente sólo con formamida a temperaturas elevadas utilizando calor convencional o calor mediante radiación por microondas para proporcionar directamente quinazolín-4-oles 30 como se describe en el Esquema 10 (paso a; véase (a) M. M. Endicott, E. Wick, M. L. Mercury y M. L. Sherrill *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 1299-1301; (b) C. C. Price, N. J. Leonard y D. Y. Curtin *J.*

Síntesis de intermediarios de aldehído

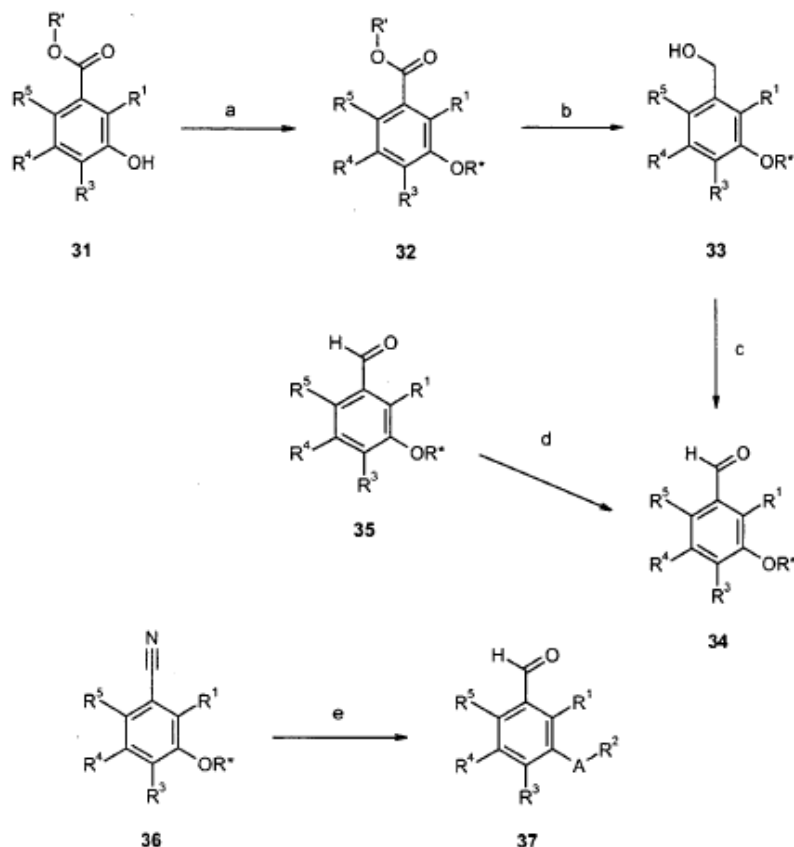
Las parejas necesarias de los aldehídos están disponibles comercialmente o pueden proceder de la alquilación con haluros de alquilo, mesilatos de alquilo o alcoholes que contienen cualquier otro grupo saliente adecuado en un solvente polar como DMF o acetona y una base adecuada (por ejemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃) a temperatura ambiente o temperaturas elevadas, mediante reacción con Mitsunobu con alcoholes activados mediante una mezcla de trifenilfosfina y dietilazadicarboxilato, o mediante análogos de alquilación de los ésteres fenólicos carboxílicos o ácidos de fórmula 31 (Esquema 10, paso a). La reducción de los ésteres de fórmula 32 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 33

(Esquema 11, paso b). Estos pueden oxidarse en los aldehídos de fórmula 34, preferiblemente con MnO₂ activado como oxidante en diclorometano (Esquema 11, paso c).

5 Alternativamente la introducción de una cadena lateral puede lograrse mediante alquilación directa (secuencial para compuestos asimétricos) de los benzaldehídos fenólicos de fórmula 35 proporcionando los compuestos deseados de fórmula 34 directamente (Esquema 11, paso d).

10 Otra ruta bien establecida hacia la síntesis de bencilaldehídos de fórmula 37 consiste en la reducción de los correspondientes benzonitrilos de fórmula 36 mediante un agente reductor adecuado como hidruro de diisobutilaluminio a bajas temperaturas en un solvente polar no prótico (por ejemplo, THF; Esquema 11, paso e).

Esquema 11



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

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).

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

25 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.

30 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.

35 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).

5 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.

10 La concentración del compuesto prueba necesario para obtener la mitad de la máxima inhibición de unión del rastreador radio marcado (CI_{50}) se estimó a partir de una gráfica de concentración versus dpm. La afinidad de unión (K_i) se calculó a partir de la CI_{50} aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff para sitios de unión únicos.

15 Para los experimentos funcionales, se incubaron 50000 células en tampón Krebs Ringer HEPES (NaCl 115 mM, KCl 4,7 mM, $CaCl_2$ 2,56 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $NaHCO_3$ 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 CO_2 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).

20 La concentración del compuesto prueba para inducir la mitad del efecto máximo (es decir, CE_{50}) 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, CI_{50}) se dedujeron a partir de las gráficas de concentración-versus-fluorescencia.

25 Los compuestos de la presente invención presentan valores de K_i de 0,1 nM a 10 mM, preferiblemente valores de K_i 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 K_i (nmol/l)
Ejemplo 15	383
Ejemplo23	2
Ejemplo147	78

35 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.

40 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.

45 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 Adecuado 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.

60 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 usuales 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.

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

Abreviaturas

Ar = argón, 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, X = halógeno, Y= cualquier grupo incluyendo heteroátomos y haluros.

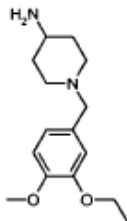
Ejemplo 1

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

Paso 1: [1-(3-Etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-carbamato de terc-butilo

Una mezcla de piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo (10,0 g, 50,0 mmol, 1,0 equivalente), 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (10,8 g, 60,0 mmol, 1,2 equivalentes; disponible comercialmente) y ácido acético (11,4 mL, 12,01 g, 200,0 mmol, 4,0 equivalentes) en etanol (40 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 100 °C durante 5 min. Cianoborhidruro sódico (6,27 g, 100,0 mmol, 2,0 equivalente), se disolvió en etanol (20 mL), se añadió 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]⁺.

Paso 2: 1-(3-Etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1)



Una solución de [1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-carbamato de terc-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]⁺. Paso 3 (Método A):

A una solución de 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario A1) en DMF seco (1,5 mL) bajo Ar se le añadió hidruro sódico (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,2 equivalentes; 55% polvo no aglomerado humedecido con aceite) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Tras 2 h, se añadió 2,4-

dicloro-pirimidina (18,6 mg, 0,125 mmol, 1,0 equivalentes; 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 10,9 mg (23%) del compuesto del título. EM (ISP): 377,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 2

2-Cloro-N-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-N'-isopropil-pirimidina-4,6-diamina

10 Paso 1: (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).

Paso 2 (Método B):

15

A una solución de 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario A1) en DMF seco (1,5 mL) se añadió hidruro sódico (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,2 equivalentes; 55% polvo no aglomerado humedecido con aceite) y la mezcla de reacción se agitó a ta bajo Ar. Tras 2 h, se añadió (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-isopropil-amina (25,8 mg, 0,125 mmol, 1,0 equivalentes) 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 7,1 mg (13%) del compuesto del título. EM (ISP): 434,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 3

25

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

Método C:

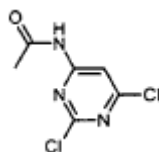
Una solución de 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina (16,3 mg, 0,10 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,5 equivalentes; Intermediario A1) en etilenglicol (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 200 °C durante 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 4,0 mg (7%) del compuesto del título. EM (ESI): 391,4 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 4

N-[2-Cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-acetamida

40 Paso 1: N-(2,6-Dicloro-pirimidin-4-il)-acetamida (Intermediario B1) [CAS RN 89581-87-3]



[0112] El compuesto del título se preparó de acuerdo con WO 05/026 149 A1 (AstraZeneca UK Limited).

45 Paso 2 (Método D):

Una solución de N-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-acetamida (30,9 mg, 0,15 mmol, 1,0 equivalentes) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equivalentes; 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 1,6 mg (3%) del compuesto del título. EM (ISP): 434,4 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 5

55 N4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-6-metil-pirimidina-2,4-diamina

Método E:

Una solución de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-ilamina (21,5 mg, 0,15 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario A1) en DMAc (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 180 °C durante 40 min. La

60

eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 6,1 mg (11%) del compuesto del título. EM (ISP): 372,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

5

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

Paso 1: 2,4,7-Tricloro-quinazolina [CAS RN 6625-94-1]

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con WO 05/049 033 A1 (Astra Zeneca UK Limited).

Paso 2 (Método F):

15 Una solución de 2,4,7-tricloro-quinazolina (35,0mg, 0,15mmol, 1,0 equivalente) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario A1) en DMAc (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 1,8 mg (3%) del compuesto del título. EM (ISP): 461,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 7

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

Método G:

25

Una solución de 4-cloro-2-fenil-quinazolina (36,1 mg, 0,15 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente) y 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario A1) en DMAc (1,5 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 180 °C durante 10 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 1,6 mg (3%) del compuesto del título. EM (ISP): 469,4 [M+H]⁺.

30

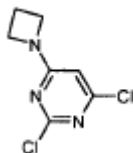
Los intermediarios de pirimidina y quinazolina B2 y B3 se prepararon siguiendo los precedentes de la bibliografía.

Síntesis de Intermediarios de Pirimidina y Quinazolina B2 y B3 a utilizar en la Tabla 1

35

Intermediario B2

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

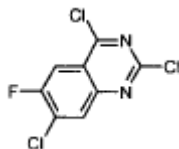


40

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

Intermediario B3

45 2,4,7-Tricloro-6-fluoro-quinazolina [CAS RN 174866-16-6]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con WO 95/32 205 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

50 Ejemplos 8 a 16

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 / paso 3 (Método A), ejemplo 2 / paso 2 (Método B), ejemplo 3 (Método C) y ejemplo 4 / paso 2 (Método D) 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 8 al ejemplo 16.

Tabla 1

5

Nº	PM	Nombre del compuesto	Preparación	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
8	394,88	(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método A	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (disponible comercialmente)	395,3
9	411,33	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método A	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1) y 2,4,6-tricloro-pirimidina (disponible comercialmente)	411,1
10	445,78	[1-(3-metoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-[2,5,6-tricloropirimidin-4-il]-amina	Método A	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1) y 2,4,5,6-tetracloropirimidina (disponible comercialmente)	447,0
11	391,90	6-cloro-N4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-2,4-diamina	Método A	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1) y 4,6-dicloro-pirimidin-2-ilamina (disponible comercialmente)	392,2
12	391,90	6-cloro-N4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-4,5-diamina	Método A	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1) y 4,6-dicloro-pirimidin-5-ilamina (disponible comercialmente)	392,2
13	431,97	(6-azetidín-1-il-2-cloropirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método B	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1) y 4-azetidín-1-il-2,6-dicloropirimidina (Intermediario B2)	432,4
14	426,95	(7-cloro-quinazolín-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método A	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1) y 4,7-dicloro-quinazolína (disponible comercialmente)	427,3
15	479,38	(2,7-dicloro-6-fluoroquinazolín-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método C	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1) y 2,4,7-tricloro-6-fluoroquinazolína (Intermediario B3)	479,4
16	487,00	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolín-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método D	1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A1) y 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolína (disponible comercialmente)	487,3

Ejemplo 17

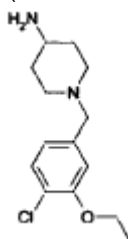
10 [1-(4-Cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il]-amina Paso 1: [1-(4-Cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-carbamato de terc-butilo

Una mezcla de piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo (5,0 g, 25,0 mmol, 1,0 equivalente), 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (5,54 g, 30,0 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario D2, vide infra) y ácido acético (5,7 mL, 6,01 g, 100,0 mmol, 4,0 equivalentes) en etanol (25 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 100 °C durante 5 min. Se disolvió cianoborhidruro sódico (3,14 g, 50,0 mmol, 2,0 equivalente), en etanol (10 mL), se añadió 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]⁺.

15

20

Paso 2: 1-(4-Cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2)



25

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]⁺.

5

Paso 3 (Método B):

A una solución de 1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (40,3 mg, 0,15 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario A2) en DMF seco (1,5 mL) se añadió hidruro sódico (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,2 equivalentes; 55% polvo no apelmazado humedecido con aceite) y la mezcla de reacción se agitó a ta bajo Ar. Tras 2 h, se añadió 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina (20,4 mg, 0,125 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente) 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 3,7 mg (8%) del compuesto del título. EM (ISP): 395,2 [M+H]⁺.

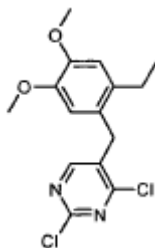
15

El Intermediario de pirimidina B4 se preparó siguiendo los precedentes de la bibliografía.

Síntesis de Intermediario de Pirimidina B4 a utilizar en la Tabla 2

20 Intermediario B4

2,4-Dicloro-5-(2-etil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina [CAS RN 6981-20-0]



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con NL 6514 743 A (F. Hoffmann-La Roche AG).

Ejemplos 18 a 24

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ejemplo 1 / paso 3 (Método A) y ejemplo 2 / paso 2 (Método B) se han sintetizado otros derivados de pirimidina, quinazolina y purina a partir de 1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2) y el correspondiente intermediario de pirimidina, quinazolina y purina tal como se indica en la Tabla 2. Los resultados se compilan en la Tabla 2 y comprenden del ejemplo 18 al ejemplo 24.

35

Tabla 2

Nº	PM	Nombre del compuesto	Preparación	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
18	381,31	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-pirimidin-4-il]-amina	Método B	1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2) y 2,4-dicloro-pirimidina (disponible comercialmente)	381,3
19	399,30	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]-amina	Método B	1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (disponible comercialmente)	399,2
20	396,32	6-cloro-N4-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-4,5-diamina	Método B	1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2) y 4,6-dicloro-pirimidin-5-ilamina (disponible comercialmente)	396,3
21	438,36	N-{2-cloro-6-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-acetamida	Método B	1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2) N-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-acetamida (Intermediario B1)	438,3
22	559,54	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-(2-etil-4,5-dimetoxibencil)-pirimidin-4-il]-amina	Método B	1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2) y 2,4-dicloro-5-(2-etil-4,5-dimetoxibencil)-pirimidina (Intermediario B4)	559,3
23	431,37	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-[7-cloro-quinazolin-4-il]-amina	Método A	1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2) y 4,7-dicloro-quinazolina (disponible comercialmente)	431,3

24	401,90	N6-[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-9H-purina-2,6-diamina	Método B	1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A2) y 6-cloro-9H-purin-2-ilamina (disponible comercialmente)	402,4
----	--------	---------------------------------------------------------------------	----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

Ejemplo 25

6-Cloro-N4-1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-4,5-diamina

5

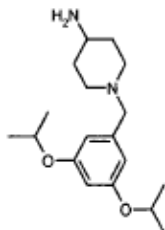
Paso 1: [1-(3,5-Diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-carbamato de terc-butilo

Una mezcla de piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo (4,0 g, 20,0 mmol, 1,0 equivalente), 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (5,33 g, 24,0 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario D7, vide infra) y ácido acético (4,6 mL, 4,80 g, 80,0 mmol, 4,0 equivalentes) en etanol (16 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 100 °C durante 5 min. Se disolvió cianoborhidruro sódico (2,51 g, 40,0 mmol, 2,0 equivalente), en etanol (8 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 sobre una cromatografía en columna con Isolute flash NH₂ utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 3,23 g (40%) del compuesto del título. EM (ISP): 407,4 [M+H]⁺.

10

15

Paso 2: 1-(3,5-Diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3)



20

Una solución de [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-carbamato de terc-butilo (3,23 g, 7,95 mmol) en HCl 4 M (100 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 (100 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 0,78 g (32%) de un aceite incoloro. El material bruto se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción. EM (ISP): 307,5 [M+H]⁺.

25

Paso 3 (Método H):

30

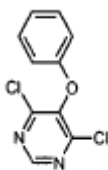
Una solución de 4,6-dicloro-pirimidina-5-ilamina (19,7 mg, 0,12 mmol, 1,0 equivalente; disponible comercialmente) y 1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (46,0 mg, 0,15 mmol, 1,25 equivalentes; Intermediario A3) se calentó en N-etil diisopropilamina (1,0 mL) y acetonitrilo (1,0 mL) mediante radiación por microondas a 160 °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 10,6 mg (20%) del compuesto del título. EM (ISP): 434,3 [M+H]⁺.

35

Síntesis de Intermediarios de Pirimidina B5 a B11 a utilizar en la Tabla 3

40 Intermediario B5

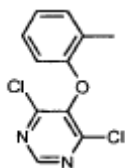
4,6-Dicloro-5-fenoxi-pirimidina [CAS RN 90876-79-2]



45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con US 5292 740 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario B6

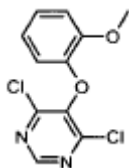
4,6-Dicloro-5-o-toliloxi-pirimidina [CAS RN 150743-55-8]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con US 5292 740 (F. Hoffmann-La Roche AG).

5 Intermediario B7

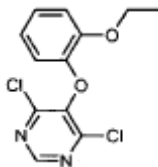
4,6-Dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidina [CAS RN 150727-23-4]



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con US 5292 740 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario B8

4,6-Dicloro-5-(2-etoxi-fenoxi)-pirimidina [CAS RN 150727-94-9]



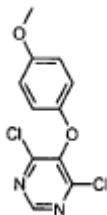
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con US 5292 740 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario B9

20

4,6-Dicloro-5-(4-metoxi-fenoxi)-pirimidina [CAS RN 150727-32-5]

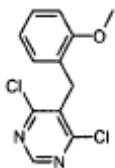


25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con US 5292 740 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario B 10

4,6-Dicloro-5-(2-metoxibencil)-pirimidina [CAS RN 146532-80-1]

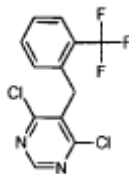


30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la PE 510 526 B1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediario B 11

35 4,6-Dicloro-5-(2-trifluorometil-bencil)-pirimidina [CAS RN 146532-58-3]



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la PE 510 526 B1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

5 Ejemplos 26 a 33

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ejemplo 25 / paso 3 (Método H) se han sintetizado otros derivados de pirimidina a partir de 1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3) y el correspondiente intermediario de pirimidina tal como se indica en la Tabla 3. Los resultados se compilan en la Tabla 3 y comprenden del ejemplo 26 al ejemplo 33.

Tabla 3

Nº	PM	Nombre del compuesto	Preparación	Materiales de partida	ISP [M+H] ⁺ encontrado
26	511,07	(6-cloro-5-fenoxipirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método H	1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3) y 4,6-dicloro-5-fenoxipirimidina (Intermediario B5)	511,4
27	525,09	(6-cloro-5-o-toliloxipirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método H	1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3) y 4,6-dicloro-5-o-toliloxipirimidina (Intermediario B6)	525,2
28	541,09	[6-cloro-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método H	1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3) y 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidina (Intermediario B7)	541,3
29	555,12	[6-cloro-5-(2-etoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método H	1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3) y 4,6-dicloro-5-(2-etoxifenoxi)-pirimidina (Intermediario B8)	555,3
30	541,09	[6-cloro-5-(4-metoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método H	1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3) y 4,6-dicloro-5-(4-metoxifenoxi)-pirimidina (Intermediario B9)	541,3
31	539,12	[6-cloro-5-(2-metoxibencil)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método H	1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3) y 4,6-dicloro-5-(2-metoxibencil)-pirimidina (Intermediario B10)	539,5
32	577,09	[6-cloro-5-(2-trifluorometilbencil)-pirimidin-4-il]-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	Método H	1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3) y 4,6-dicloro-5-(2-trifluorometilbencil)-pirimidina (Intermediario B11)	577,4
33	423,56	[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	Método H	1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamina (Intermediario A3) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (disponible comercialmente)	424,3

15 Ejemplo 34

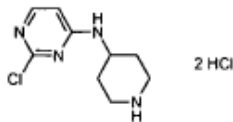
(2-Cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-amina

Paso 1: 4-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2,4-dicloro-pirimidina (4,0 g, 26,85 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente) y 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,45 g, 32,22 mmol, 1,2 equivalentes) en DMF anhidro (100 mL) se agitó a t.a. durante 18 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/ acetato de etilo proporcionando 3,2 g (38%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,35-1,45 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 3,81-3,90 (m, 1H), 4,04-4,07 (br d,

2H), 5,33 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,25 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 4,0 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO): δ 28,05, 30,94, 42,04, 46,69, 78,64, 105,13, 153,86, 155,57, 159,81, 162,72. EM (ISP): 313,1 [M+H]⁺.

Paso 2: (2-Cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario Cl)



5

Una solución de 4-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,2 g, 10,23 mmol) en etanol (40 mL) y HCl 4 M en dioxano (70 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 una desprotección cuantitativa y la formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 213,3 [M+H]⁺.

10

Paso 3:

A una solución de (2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (42,9 mg, 0,15 mmol, 1,0 equivalentes; Intermediario Cl) en etanol (2 mL), ácido acético (72,1 mg, 1,2 mmol, 8,0 equivalentes) y N-etil diisopropilamina (77,6 mg, 0,6 mmol, 4,0 equivalentes) se añadió 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (29,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario D10, vide infra) y la mezcla se agitó a 55 °C. Tras 1 h, se añadió cianoborhidruro sódico (47,1 mg, 0,75 mmol, 5,0 equivalente), 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 2,4 mg (4%) del compuesto del título. EM (ISP): 361,3 [M+H]⁺.

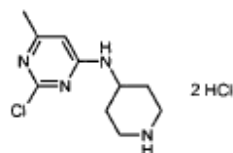
20

Los intermediarios de pirimidina, quinazolina y purina piperidina C2 a C14 se prepararon siguiendo los precedentes de la bibliografía o como se describe a continuación.

25 Síntesis de Intermediarios de Pirimidina, Quinazolina y Purina Piperidina C2 a C14 a utilizar en la Tabla 4

Intermediario C2

(2-Cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



30

Paso 1: 4-(2-Cloro-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (1,25 g, 7,68 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 10,0 mmol, 1,3 equivalentes) y N-etil diisopropilamina (3,0 mL, 2,3 g, 17,7 mmol, 2,3 equivalentes) en acetonitrilo (16 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 160 °C durante 20 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 1,15 g (46%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,24-1,31 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,80-1,83 (br d, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,90 (br s, 2H), 3,87 (br s, 2H), 3,96 (br s, 1H), 6,23 (br s, 1H), 7,68 (d, J= 8,0 Hz, 1H). EM (ISP): 327,4 [M+H]⁺.

40

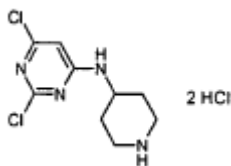
Paso 2:

Una solución de 4-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g, 3,52 mmol) en HCl 4 M en dioxano (70 mL) se agitó a t.a. durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 225,3 [M+H]⁺.

45

50 Intermediario C3

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



Paso 1: 4-(2,6-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

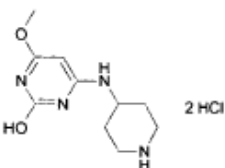
- 5 A una solución de 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 20,0 mmol, 1,3 equivalentes) en DMF seco (100 mL) bajo Ar se le añadió hidruro sódico (1,01 g, 23,1 mmol, 1,5 equivalentes; 55% polvo no apelmazado humedecido con aceite) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. Tras 2 h, se añadió 2,4,6-tricloro-pirimidina (2,82 g, 15,4 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente) y la mezcla se agitó a t.a. 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 3,1 g (57%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,24-1,33 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,49-3,97 (m, 3H), 6,47 (s, 1H). EM (ISP): 347,3 [M+H]⁺.

Paso 2:

- 20 Una solución de 4-(2,6-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, 8,93 mmol) en etanol (40 mL) y HCl 4 M en dioxano (70 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 posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 247,3 [M+H]⁺.

Intermediario C4

- 25 4-Metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato



Paso 1: 4-(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

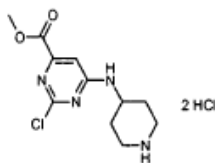
- 30 Una solución de 4-cloro-2,6-dimetoxi-pirimidina (1,92 g, 11,0 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente), 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,64 g, 13,20 mmol, 1,2 equivalentes) y N-etil diisopropilamina (2,24 mL, 1,71 g, 13,20 mmol, 1,2 equivalentes) en acetonitrilo (8 mL) 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 1,22 g (33%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,39-1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,97-2,00 (m, 2H), 2,85-2,96 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,96-4,02 (m, 3H), 5,52 (d, J= 7,9 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 28,16, 31,48, 42,39, 47,95, 53,12, 53,76, 79,24, 100,51, 154,40, 164,60, 164,99, 171,52. EM (ISP): 339,4 [M+H]⁺.

Paso 2:

- 45 Una solución de 4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,71 g, 2,10 mmol) en etanol (10 mL) y HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a t.a. durante 48 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 225,4 [M+H]⁺.

Intermediario C5

- 50 2-Cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato



Paso 1: 6-(1-terc-Butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-2-cloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo

- 5 Una mezcla de 2,6-dicloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo (3,98 g, 19,19 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente) y 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 24,94 mmol, 1,3 equivalentes) en DMF anhidro (100 mL) se calentó a 60 °C durante 18 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y la mezcla de reacción bruta se extrajo a partir de una solución de NaOH 1 M (100 mL) 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 sobre sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 3,46 g (49%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42-1,51 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,05-4,10 (m, 2H), 4,19 (br s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,17 (br s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 28,30, 31,23, 42,41, 48,00, 52,88, 79,61, 106,38, 153,58, 154,61, 161,21, 163,75, 164,23. EM (ISP): 371,1 [M+H]⁺.

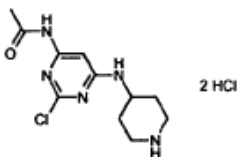
15

Paso 2:

- 20 Una solución de 6-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-2-cloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo (3,46 g, 9,34 mmol) en etanol (50 mL) y HCl 4 M en dioxano (75 mL) se agitó a t.a. durante 2h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 271,1 [M+H]⁺.

Intermediario C6

- 25 N-(2-Cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il)-acetamida diclorhidrato



Paso 1: 4-(6-Acetilamino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 Una mezcla de N-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-acetamida (0,7 g, 3,40 mmol, 1,0 equivalentes; Intermediario B1) y 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,82 g, 4,08 mmol, 1,2 equivalentes) en DMF anhidro (6 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 130 °C durante 4 h. La eliminación del solvente bajo presión reducida y la purificación con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (3:1 → 1:1) proporcionó 0,1 g (8%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,33-1,45 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,90-2,99 (m, 2H), 4,01-4,08 (m, 3H), 5,19 (br s, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,04 (br s, 1H). EM (ISP): 370,1 [M+H]⁺.

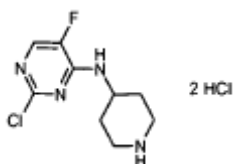
35

Paso 2:

- 40 Una solución de 4-(6-acetilamino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 0,27 mmol) en etanol (2 mL) y HCl 4 M en dioxano (2 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 posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 270,0 [M+H]⁺.

- 45 Intermediario C7

(2-Cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1: 4-(2-Cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

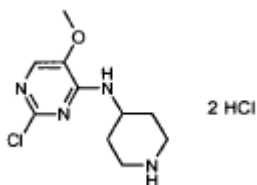
Una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,28 g, 7,68 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 10,0 mmol, 1,3 equivalentes) y N-etil diisopropilamina (3,0 mL, 2,3 g, 17,7 mmol, 2,3 equivalentes) en acetonitrilo (16 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 160 °C durante 20 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 2,23 g (88%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,38-1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,78-1,82 (m, 2H), 2,84 (br s, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 4,00-4,08 (m, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J=4,0 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO): δ 28,06, 30,75, 43,33, 47,34, 78,66, 139,86 (d, J= 20,3 Hz), 145,03 (d, J= 255,7 Hz), 152,63 (d, J= 13,4 Hz), 153,49 (d, J= 2,7 Hz), 153,83. EM (ISP): 331,3 [M+H]⁺.

Paso 2:

Una solución de 4-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 6,05 mmol) en HCl 4 M en dioxano (100 mL) se agitó a t.a. durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 231,1 [M+H]⁺.

Intermediario C8

(2-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1: 4-(2-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

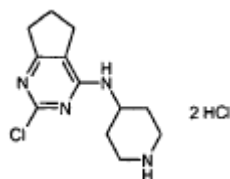
Una solución de 2,4-dicloro-5-metoxi-pirimidina (0,80 g, 4,47 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente a partir de Specs Research Laboratory, Holanda), 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,34 g, 6,70 mmol, 1,5 equivalentes) y trietilamina (0,93 mL, 0,68 g, 6,70 mmol, 1,5 equivalentes) en acetonitrilo (9 mL) y DMAc (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 120 °C durante 20 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 1,43 g (93%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 81,28-1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,93-1,98 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,06-4,12 (m, 1H), 5,22 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H). EM (ISP): 343,3 [M+H]⁺.

Paso 2:

Una solución de 4-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,43 g, 4,17 mmol) en diclorometano (10 mL) y HCl 4M 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 posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 243,3 [M+H]⁺.

Intermediario C9

(2-Cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1: 2,4-Dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina [CAS RN 5466-43-3]

El compuesto del título se preparó como se describe en 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.

Paso 2: 4-(2-Cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

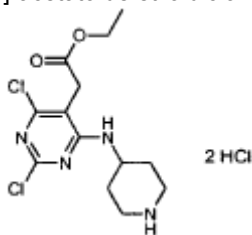
Una mezcla de 2,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina (2,71 g, 14,34 mmol, 1,0 equivalentes) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,45 g, 17,20 mmol, 1,2 equivalentes) en DMF anhidro (40 mL) se calentó a 60 °C durante 18 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y la mezcla de reacción bruta se extrajo a partir de una solución de NaOH 1 M (100 mL) con acetato de etilo (3 x 50 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 heptano/acetato de etilo (14:3 → 1:1) proporcionando 2,34 g (47%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1,32-1,43 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,79-1,82 (m, 2H), 2,0 (quint, J= 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 3,93-3,98 (m, 2H), 4,04-4,13 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,0Hz, 1H). ¹³CRMN (75 MHz, DMSO): δ 21,12, 26,42, 28,04, 31,17, 33,19, 42,55, 47,12, 78,53, 114,87, 153,84, 157,95, 159,02, 172,18. EM (ISP): 353,1 [M+H]⁺.

15 Paso 3:

Una solución de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,34 g, 6,63 mmol) en MeOH (10 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 posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 253,1 [M+H]⁺.

Intermediario C10

[2,4-Dicloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-acetato de etilo diclorhidrato



25

Paso 1: 4-(2,6-Dicloro-5-etoxicarbonilmetil-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de (2,4,6-tricloro-pirimidin-5-il)-acetato de etilo (1,00 g, 3,71 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente a partir de Tyger Scientific Inc, USA), 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,26 g, 6,31 mmol, 1,7 equivalentes) y trietilamina (0,77 mL, 0,56 g, 5,57 mmol, 1,5 equivalentes) en acetonitrilo (9 mL) y DMAc (2 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 120 °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 0,87 g (54%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,19 (t, J= 8,0 Hz, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,76-1,79 (m, 2H), 2,84 (br s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 4,11 (q, J=8,0 Hz, 2H), 4,08-4,13 (m, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 1H). EM (ISP): 433,3 [M+H]⁺.

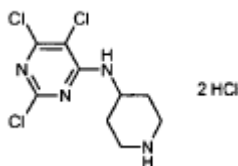
40 Paso 2:

Una solución de 4-(2,6-dicloro-5-etoxicarbonilmetil-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,87 g, 2,01 mmol) en diclorometano (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 posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 333,1 [M+H]⁺.

45

Intermediario C 11

Piperidin-4-il-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina diclorhidrato



50

Paso 1: 4-(2,5,6-Tricloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 2,4,5,6-tetracloro-pirimidina (1,67 g, 7,68 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 10,0 mmol, 1,3 equivalentes) y N-etil diisopropilamina (3,0 mL, 2,3 g, 17,7 mmol, 2,3 equivalentes) en acetonitrilo (16 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 160 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante

5 cromatografía en columna de sílice utilizando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionando 0,85 g (29%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,41 (s, 9H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 2,81 (br s, 2H), 3,95-3,98 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO): δ 28,07, 30,45, 43,33, 48,90, 78,65, 109,37, 153,80, 154,62, 155,66, 158,74. EM (ISP): 383,0 [M+H]⁺.

10

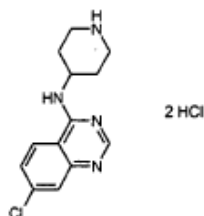
Paso 2:

Una solución de 4-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,85 g, 2,23 mmol) en HCl 4 M en dioxano (100 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 posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 283,4 [M+H]⁺.

15

Intermediario C12

20 (7-Cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1: 4-(7-Cloro-quinazolin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,62 g, 18,1 mmol, 1,2 equivalentes) en DMF seco (20 mL) bajo Ar se le añadió hidruro sódico (0,99 g, 22,7 mmol, 1,5 equivalentes; 55% polvo no apelmazado humedecido con aceite) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. Tras 2 h, se añadió 4,7-dicloro-quinazolina (3,0 g, 15,1 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente) y la mezcla se calentó mediante radiación por microondas a 140 °C durante 30 min. La eliminación del solvente bajo presión reducida y purificación con cromatografía en columna

30 sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (10:1 → 1:1) proporcionó 4-(7-cloro-quinazolin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,33 g, 79%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42-1,53 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 2,16-2,18 (m, 2H), 2,92-2,98 (m, 2H), 4,17-4,20 (m, 2H), 4,39-4,49 (m, 1H), 5,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 28,50, 32,05, 42,89, 48,38, 79,85, 113,29, 122,11, 126,75, 127,89, 138,70, 150,65, 154,78, 156,37, 158,58. EM (ISP): 363,5 [M+H]⁺.

35

Paso 2:

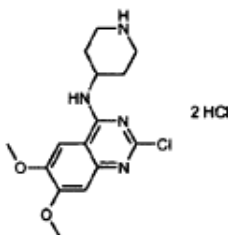
[0189] Una solución de 4-(7-cloro-quinazolin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,33 g, 11,9 mmol) en dioxano (35 mL) y HCl conc. (10 mL) se agitó a t.a. durante 18 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ESP): 263,0 [M+H]⁺.

40

Intermediario C13

45

(2-Cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato



Paso 1: 4-(2-Cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

50

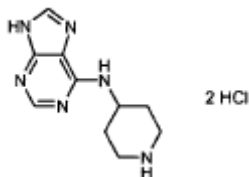
A una solución de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (5,12 g, 19,8 mmol, 1,0 equivalentes) en THF (50 mL) se añadió 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,34 g, 21,7 mmol, 1,1 equivalentes) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (3,31 g, 3,25 mL, 21,7 mmol, 1,1 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadieron 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,87 g, 4,3 mmol, 0,2 equivalentes) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,66 g, 0,65 mL, 4,3 mmol, 0,2 equivalentes) adicionales y la mezcla se agitó durante 2 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se disolvió en diclorometano (100 mL). La solución se lavó con agua (2 x 20 mL) y una solución saturada de NaCl (20 mL), las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con diclorometano (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un sólido ámbar. El sólido cristalizó a partir de MeOH (500 mL) para proporcionar 4-(2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,67 g, 22%) como un sólido blanco. El licor madre se evaporó y purificó con cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo (1:1) → acetato de etilo y las fracciones se combinaron para proporcionar 4-(2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo adicional (1,0 g, 12%). ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 1,49-1,51 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 2,30-2,48 (m, 2H), 2,89-3,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,29-4,48 (m, 2H), 4,75-4,50 (m, 1H), 5,61 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,18 (s, 1H). EM (ESP): 423,5 [M+H]⁺.

Paso 2:

Una solución de 4-(2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,65 g, 8,6 mmol) en dioxano (35 mL) y HCl conc. (5 mL) 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 posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ESP): 323,3 [M+H]⁺.

Intermediario C14

Piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato



Paso 1: 4-(9H-Purin-6-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 6-cloro-9H-purina (1,19 g, 7,68 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente), 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 10,0 mmol, 1,3 equivalentes) y N-etil diisopropilamina (3,0 mL, 2,3 g, 17,7 mmol, 2,3 equivalentes) en acetonitrilo (16 mL) se calentó mediante radiación por microondas a 160 °C durante 20 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. La suspensión del material prepurificado en acetato de etilo y la filtración proporcionó 0,89 g (36%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1,31-1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 2H), 3,92-3,96 (m, 2H), 4,32 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H). EM (ISP): 319,3 [M+H]⁺.

Paso 2:

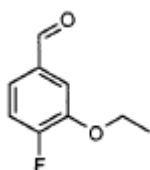
Una solución de 4-(9H-purin-6-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,89 g, 2,8 mmol) en HCl 4 M en dioxano (50 mL) se agitó a t.a. durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación asumiendo una desprotección cuantitativa y formación de la sal de diclorhidrato. EM (ISP): 219,4 [M+H]⁺.

Los intermediarios de aldehído D1 a D33 se prepararon siguiendo los precedentes de la bibliografía o en analogía a los precedentes en la bibliografía o como se describe a continuación.

Síntesis de intermediarios aldehído D1 a D25 a utilizar en la Tabla 4

Intermediario D1

3-Etoxi-4-fluoro-benzaldehído

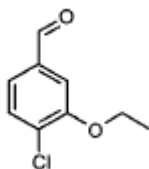


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2, vide infra) comenzando a partir de ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzoico en un rendimiento total del 73% tras la purificación mediante cromatografía rápida en columna 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 D2

10

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



15 A una solución de ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico (3,0 g, 17,4 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF (15 mL) se añadió K_2CO_3 (4,81 g, 34,8 mmol, 2,0 equivalentes) y yoduro de etilo (4,03 mL, 5,97 g, 38,2 mmol, 2,2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a t.a., se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 3,6 g (91%) de 4-cloro-3-etoxibenzoato 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 equivalentes; solución 1,0 M en THF) durante un periodo de tiempo de 15 min., el baño frío se retiró al completar la adición y la reacción se dejó calentar hasta 0°C . Tras agitar durante 1 h, la reacción se enfrió a -78°C y el exceso de hidruro se detuvo mediante la adición cuidadosa de una solución de HCl 1 M (10 mL). La mezcla se llevó a t.a., 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 Na_2SO_4 y se concentraron mediante evaporación bajo presión reducida proporcionando 2,94 g (100%) de 4-cloro-3-etoxibencil alcohol. El alcohol bruto (2,94 g, 15,75 mmol, 1,0 equivalente) se disolvió en diclorometano (15 mL) y se añadió MnO_2 activado (5,48 g, 63,0 mmol, 4,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, tras el cual el tiempo de 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).

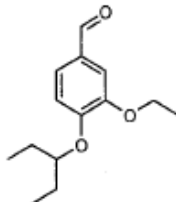
20

25

30

Intermediario D3

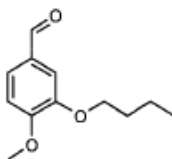
35 3-Etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldehído



40 El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (Intermediario D10, vide infra) mediante la reacción de 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído con 3-bromo-pentano en DMF utilizando K_2CO_3 como base. EM (ISP): 237,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario D4

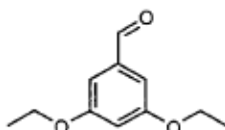
3-Butoxi-4-metoxi-benzaldehído



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (Intermediario D10, vide infra) mediante la reacción de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído con 4-bromo-butano en DMF utilizando K_2CO_3 como base. EM (ISP): 209,1 $[M+H]^+$.

Intermediario D5

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



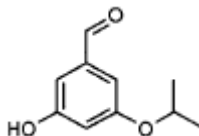
10

15 El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (Intermediario D10, vide infra) mediante la reacción de 3,5-dihidroxibenzaldehído con yoduro de etilo en DMF utilizando K_2CO_3 como base.

15

Intermediario D6

3-Hidroxi-5-isopropoxi-benzaldehído

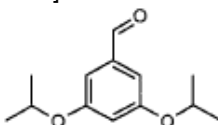


20

Aislado como un producto secundario en la síntesis de 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (Intermediario D7, vide infra). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 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 $[M-H]^-$.

25 Intermediario D7

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

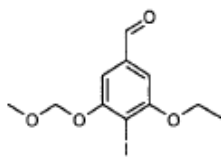


30 A una solución de 3,5-dihidroxi-benzaldehído (5,0 g, 36,20 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF anhidro (30 mL) se añadió K_2CO_3 (15,0 g, 108,60 mmol, 3,0 equivalentes) y 2-bromo-propano (13,36 g, 10,20 mL, 108,60 mmol, 3,0 equivalentes) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. El K_2CO_3 se eliminó mediante filtración y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le añadió una solución saturada de NaCl (100 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ 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-isopropoxi-benzaldehído (Intermediario D6). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,35 (d, J= 6,1 Hz, 6H), 4,59 (hept, J= 6,1 Hz, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 2H), 9,88 (s, 1H). EM (ISP): 223,1 $[M+H]^+$.

35

40 Intermediario D8

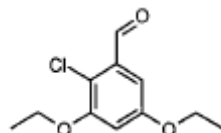
3-Etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-benzaldehído [CAS RN 338451-02-8]



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

5 Intermediario D9

2-Cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído

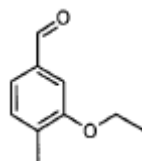


- 10 El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (Intermediario D10, vide infra) mediante la reacción de 2-cloro-3,5-dihidroxi benzaldehído con yodoetano en DMF utilizando K_2CO_3 como base. EM (ISP): 229,3 [M+H]⁺.

Intermediario D10

15

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

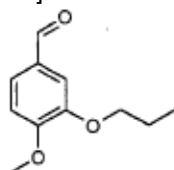


- 20 El compuesto del título se preparó mediante la reacción del 3-hidroxi-4-metil-benzaldehído disponible comercialmente con yoduro de etilo en DMF utilizando K_2CO_3 como base en analogía al procedimiento descrito en M. J. Ashton, D. C. Cook, G. Fenton, J.-A. Karlsson, M. N. Palfreyman, D. Raeburn, A. J. Ratcliffe, J. E. Souness, S. Thurairatnam y N. Vicker J. Med. Chem. 1994, 37, 1696-1703.

Intermediario D11

25

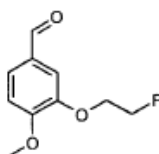
4-Metoxi-3-propoxi-benzaldehído [CAS RN 5922-56-5]



- 30 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de isovanilina con yoduro de propilo en DMF utilizando K_2CO_3 como base en analogía a la preparación de 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (Intermediario D10).

Intermediario D12

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



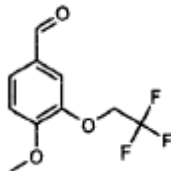
35

- 40 A una solución de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 66,0 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF anhidro (40 mL) se añadió K_2CO_3 (13,6 g, 99,0 mmol, 1,5 equivalentes) y 1-bromo-2-fluoro-etano (9,2 mg, 72,0 mmol, 1,1 equivalentes) y la mezcla se agitó a t.a. durante 48 h. El K_2CO_3 se eliminó mediante filtración y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le añadió una solución saturada de NaCl (100 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y el producto cristalizó a

partir de una mezcla de isopropanol/ éter de dietilo 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=8,4Hz, 1H), 7,43(d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,59(dd, J=8,4Hz, J= 1,9 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H). EM (ISP): 198,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Intermediario D13

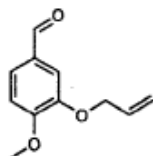
4-Metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzaldehído [CAS RN 76588-84-6]



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la PE 0 251 294 B1 (Shionogi & Co.).

Intermediario D 14

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

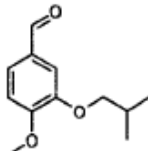


15 El compuesto del título se preparó de forma análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (Intermediario D10) mediante la reacción de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído con bromuro de alilo en DMF utilizando K_2CO_3 como base (véase también A. W. White, R. Almassy, A. H. Calvert, N. J. Curtin, R. J. Griffin, Z. Hostomsky, K. Maegley, D. R. Newell, S. Srinivasan y B. T. Golding J. Med. Chem. 2000, 43, 4084-4097).

20

Intermediario D15

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



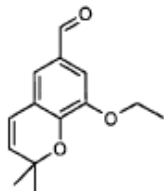
25

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

Intermediario D16

30

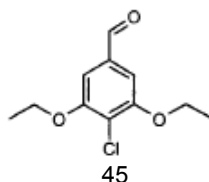
8-Etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído [CAS RN 210404-30-9]



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

Intermediario D 17

4-Cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído



Paso 1: 4-Cloro-3,5-dietoxi-benzoato de etilo

5 A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (5,1 g, 20,13 mmol, 1,0 equivalentes; preparado como se describe en I. Kompis y A. Wick, *Helv. Chim. Acta* 1977, 60, 3025-3034) en agua (40 mL) y 37% HCl (40 mL) a 0 °C se añadió nitrito de sodio (1,67 g, 24,16 mmol, 1,2 equivalente). Tras 10 min., se añadió cloruro de cobre(I) (12,0 g, 120,81 mmol, 6,0 equivalentes), la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h a 0 °C y después 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

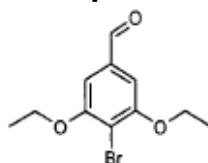
20 A una solución de 4-cloro-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (5,0 g, 18,33 mmol, 1,0 equivalentes) en diclorometano (25 mL) se añadió lentamente durante un periodo de tiempo de 15 min. bajo ligero enfriamiento a -30 °C una solución de hidruro de diisobutilaluminio (55,0 mL, 55,00 mmol, 3,0 equivalentes; solución 1,0 M en THF). Tras 30 min., el exceso de hidruro se paró mediante la adición lenta 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 y 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:

30 A una solución de (4-cloro-3,5-dietoxi-fenil)-metanol (4,0 g, 17,34 mmol, 1,0 equivalentes) en THF (40 mL) se añadió MnO₂ activado (15,08 g, 173,4 mmol, 10,0 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a t.a.. 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.) 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 D18

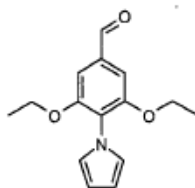
40 4-Bromo-3,5-dietoxi-benzaldehído [CAS RN 363166-11-4]



45 El compuesto del título se preparó a partir de 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.

Intermediario D 19

3,5-Dietoxi-4-pirrol-benzaldehído



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

A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (3,0 g, 11,84 mmol, 1,0 equivalentes; 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.

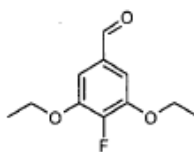
(0,2 mL) se le añadió 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (1,88 g, 14,21 mmol, 1,2 equivalentes). Tras calentar a reflujo durante 5 h, se le añadió un aparato Dean-Stark y la mezcla de reacción se calentó durante un periodo de tiempo adicional de 5 h. La filtración de la mezcla de reacción bruta y la cristalización 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]⁺.

Paso 2:

A una solución de 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzoato de etilo (1,51 g, 4,98 mmol, 1,0 equivalentes) en tolueno (5 mL) se le añadió lentamente durante un periodo de tiempo de 15 min. bajo ligero enfriamiento a 20 °C una solución de hidruro de diisobutilaluminio (8,9 mL, 12,45 mmol, 2,5 equivalentes; 20% solución en tolueno). Tras 1 h, el exceso de hidruro se paró mediante la adición cuidadosa de agua (10 mL) y una solución de NaOH al 28% (2 mL). La mezcla se agitó durante 30 min. y la fase orgánica se filtró sobre 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 NaCl (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 equivalentes) se disolvió en tolueno (20 mL) y se añadió MnO₂ activado (7,79 g, 89,5 mmol, 18,0 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 h, tras dicho tiempo la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo Super Cel y se concentró proporcionando 1,15 g (89% rendimiento) 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]⁺.

Intermediario D20

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 equivalentes) en DMF anhidro (50 mL) a 0 °C bajo Ar se añadió imidazol (7,22 g, 106,1 mmol, 1,1 equivalentes) y terc-butil-cloro-dimetil-silano (15,99 g, 106,1 mmol, 1,1 equivalentes). Tras completar la adición el baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó durante 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 Na₂CO₃ (2 x 100 mL) y NaCl (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 en vacío elevado (bp 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]⁺.

Paso 2: 5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol

A una solución de terc-butil-(4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano (5,00 g, 20,8 mmol, 1,0 equivalentes) 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 equivalentes; solución 1,3 M en hexano) en 30 min. Entonces se añadió lentamente una solución de borato de trimetilo (2,37 mL, 2,20 g, 20,8 mmol, 1,0 equivalentes) en THF anhidro (7,5 mL) en 30 min. y el baño de enfriamiento se retiró. Una solución de ácido acético conc. (2,78 mL, 1,87 g, 31,2 mmol, 1,5 equivalentes) se añadió lentamente seguido de la adición de una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (2,0 mL, 2,23 g, 22,9 mmol, 1,1 equivalentes) 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 10% (2 x 100 mL) y una solución saturada de NaCl (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 equivalentes) en DMF anhidro (20 mL) a 0 °C bajo Ar se añadió imidazol (1,34 g, 19,7 mmol, 1,1 equivalentes) y terc-butil-cloro-dimetilsilano (2,97 g, 19,7 mmol, 1,1 equivalente). Tras completar la adición el baño de enfriamiento se retiró y la

reacción se agitó durante 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 Na₂CO₃ (2 x 100 mL) y NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró 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]⁺.

Paso 4: 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol

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 equivalentes) en THF anhidro (130 mL) se añadió a -78 °C bajo Ar una solución de sec-BuLi (54,5 mL, 71,6 mmol, 1,1 equivalentes; 1,3 M solución en hexano) en 30 min. Entonces se añadió lentamente una solución de trimetilo borato (7,13 mL, 6,64 g, 63,9 mmol, 1,0 equivalentes) en THF anhidro (30 mL) en 30 min. y el baño de enfriamiento se retiró. Se añadió lentamente una solución de ácido acético conc. (5,49 mL, 5,76 g, 95,9 mmol, 1,5 equivalentes) seguido de la adición de una solución de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (6,2 mL, 6,83 g, 70,3 mmol, 1,1 equivalentes) 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 éter de dietilo (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 NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentraron 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]⁺.

Paso 5: 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 equivalentes) en DMF (60 mL) se añadió K₂CO₃ (4,56 g, 33,0 mmol, 2,2 equivalentes) y bromuro de etilo (2,46 mL, 3,60 g, 33,0 mmol, 2,2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó bajo Ar a 60 °C durante 5 h. El K₂CO₃ se eliminó mediante 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 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

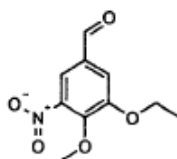
A una solución de terc-butil-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benciloxi)-dimetil-silano (1,20 g, 3,65 mmol, 1,0 equivalentes) en metanol (8 mL) se añadió Dowex 50W-X8 (0,33 g, resina de intercambio de cationes) y la mezcla de reacción se agitó bajo Ar a t.a. durante 22 h. La resina se eliminó mediante filtración 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, CDCl₃): δ 1,34 (t, J= 7,0 Hz, 6H), 1,57 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 4,01 (q, J=7,0Hz, 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 equivalentes) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se añadió MnO₂ activado (2,89 g, 33,3 mmol, 3,1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a 50 °C y después se filtró a través de Hyflo Super Cel proporcionando tras la evaporación del solvente bajo presión reducida 1,90 g (83%) el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 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 D21

3-Etoxi-4-metoxi-5-nitro benzaldehído

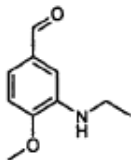


A una solución de 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (6,0 g, 33,3 mmol, 1,0 equivalentes; disponible comercialmente) en éter de dietilo (50 mL) se añadió por goteo ácido nítrico al 65% (4,12 mL, 5,81 g, 59,9 mmol, 1,8 equivalentes) durante un periodo de 30 min. a t.a. Tras completar la adición la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El producto de reacción precipitó de la solución, se eliminó por filtración, se lavó con éter de dietilo frío (3 x 20 mL) y

se secó proporcionando 5,85 g (78%) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 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). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Intermediario D22

3-Etilamino-4-metoxi-benzaldehído

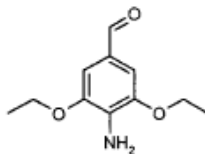


10 A través de una solución de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-[1,3]dioxolano (1,2 g, 4,63 mmol, 1,0 equivalente; preparado como se describe en WO01/74775 A1, Sanofi-Synthelabo) en tolueno (6 mL) se burbujeó etilamina durante 10 min. A esta solución se añadió K₂CO₃ (0,67 g, 6,95 mmol, 1,5 equivalente), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,029 g, 0,046 mmol, 0,01 equivalentes) y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (0,021 g, 0,023 mmol, 0,005 equivalentes) y la solución se calentó a 110 °C bajo radiación por 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 radiación por 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, CDCl_3): 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), 9,75 (s, 1H). EM (ISP): 179,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Intermediario D23

4-Amino-3,5-dietoxi-benzaldehído



25 Paso 1: (4-Amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol

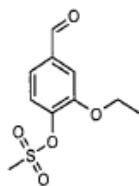
A una solución de 4-amino-3,5-dietoxi-benzoato de etilo (2,8 g, 11,05 mmol, 1,0 equivalentes; preparado como se describe en I. Kompis, A. Wick Helv. Chim. Acta 1977, 60, 3025-3034) en diclorometano (50 mL) a 0 °C bajo Ar se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (27,6 mL, 27,64 mmol, 2,5 equivalentes; solución 1,0 M en diclorometano) durante un periodo de tiempo de 15 min. y el baño de enfriamiento se retiró al completar la adición. Tras agitar durante 18 h, el exceso de hidruro se paró 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 MgSO_4 , 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 \rightarrow 1:1) proporcionando 1,10 g (47%) del compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 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). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 15,03, 64,21, 66,00, 104,51, 125,44, 129,89, 146,71. EM (ISP): 211,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Paso 2:

A una solución de (4-amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol (0,79 g, 3,74 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF (20 mL) se añadió MnO_2 activado (1,63 g, 18,70 mmol, 5,0 equivalente). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a t.a., 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 MgSO_4 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Intermediario D24

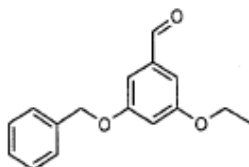
Metanosulfonato de 2-etoxi-4-formil-fenilo



5 A una solución de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (3,0 g, 18,1 mmol, 1,0 equivalentes) y N,N-dimetilaminopiridina (2,87 g, 23,5 mmol, 1,3 equivalentes) 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 equivalentes). Tras agitar 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 MgSO₄. La eliminación del solvente mediante evaporación bajo presión reducida proporcionó el compuesto del título en rendimiento cuantitativo (4,8 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

Intermediario D25

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



15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la PE 0921 116 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).
Ejemplos 35 a 216

20 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 34 / paso 3 se han sintetizado otros derivados de pirimidina, quinazolina y purina a partir de (2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C1), (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C2), (2,6-dicloropirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C3), 4-metoxi-6-(piperidin-4-il-amino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (Intermediario C4), 2-cloro-6-(piperidin-4-il-amino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5),
25 N-[2-cloro-6-(piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-il]-acetamida diclorhidrato (Intermediario C6), (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C7), (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C8), (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C9), [2,4-dicloro-6-(piperidin-4-il-amino)-pirimidin-5-il]-acetato de etilo diclorhidrato (Intermediario C10),
30 piperidin-4-il-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C11), (7-cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12), (2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C13) y piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y el correspondiente Intermediario benzaldehído tal como se indica en la Tabla 4. Los resultados se resumen en la Tabla 4 y comprenden del ejemplo 35 al ejemplo 216.

35 Tabla 4

Nº	PM	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ encontrado
35	364,85	(2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C1) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D1)	ISP [M+H] ⁺ 365,2
36	381,31	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloropirimidin-4-il]-amina	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C1) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 381,3
37	362,86	4-[4-(2-cloro-pirimidin-4-il-amino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C1) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 363,5
38	404,94	(2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C1) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 405,4
39	433,00	(2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-[3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C1) y 3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-benzaldehído (Intermediario D3)	ISP [M+H] ⁺ 433,4

40	404,94	[bencil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-pirimidin-4-il)-(2-cloropirimidin-4-il)-amina	1-(3-butoxi-4-metoxi-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C1) y 3-butoxi-4-metoxi-C1) y 3-butoxi-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D4)	ISP [M+H] ⁺ 405,4
41	390,91	(2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario diclorhidrato (intermediario C1) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (Intermediario D5)	ISP [M+H] ⁺ 391,2
42	376,89	3-[4-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxi-fenol	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C1) y 3-hidroxi-5-isopropoxibenzaldehído (Intermediario D6)	ISP [M+H] ⁺ 377,3
43	418,97	(2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C1) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ISP [M+H] ⁺ 419,2
44	532,81	(2-cloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C1) y 3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxibenzaldehído (Intermediario D8)	ISP [M+H] ⁺ 533,1
45	425,36	[1-(2-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloropirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C1) y 2-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D9)	ISP [M+H] ⁺ 425,2
46	374,92	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (Intermediario D10)	ISP [M+H] ⁺ 375,3
47	378,88	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D1)	ISP [M+H] ⁺ 379,3
48	395,33	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 395,2
49	404,94	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3,4-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3,4-dietoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 405,4
50	418,97	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 419,2
51	404,94	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-4-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 4-metoxi-3-propoxibenzaldehído (Intermediario D11)	ISP [M+H] ⁺ 405,3
52	408,90	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D12)	ISP [M+H] ⁺ 409,2
53	444,88	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzaldehído (Intermediario D13)	ISP [M+H] ⁺ 445,2
54	402,93	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3-aliloxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D14)	ISP [M+H] ⁺ 403,3
55	418,97	[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D4)	ISP [M+H] ⁺ 419,2
56	418,97	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D15)	ISP [M+H] ⁺ 419,2
57	442,99	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario d 2H-cromeno-6-carbaldehído (Intermediario D16)	ISP [M+H] ⁺ 443,3
58	404,94	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxibencil)-	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3,5-dietoxi-	ISP [M+H] ⁺ 405,4

		piperidin-4-il]-amina	benzaldehído (Intermediario D5)	
59	433,00	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ISP [M+H] ⁺ 433,3
60	439,39	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D17)	ISP [M+H] ⁺ 439,2
61	483,84	[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D18)	ISP [M+H] ⁺ 485,2
62	470,02	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C2) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (Intermediario D19)	ISP [M+H] ⁺ 470,3
63	395,33	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (Intermediario D10)	ISP [M+H] ⁺ 395,3
64	399,30	(2,6-dicloro-pirimidin-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D1)	ISP [M+H] ⁺ 399,2
65	415,75	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C3) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 417,2
66	397,31	4-[4-(2,6-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 397,2
67	411,33	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 411,3
68	439,39	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 439,2
69	467,44	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-{1-[3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-bencil]-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-benzaldehído (Intermediario D3)	ISP [M+H] ⁺ 467,2
70	429,32	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-etoxi]-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario diclorhidrato (intermediario C3) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D12)	ISP I [M+H] ⁺ 429,2
71	423,34	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,6-piperidin-4-il)-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3-aliloxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D14)	ISP [M+H] ⁺ 423,2
72	439,39	[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-amina-4-il)-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3-butoxi-4-metoxi-C3) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D4)	ISP [M+H] ⁺ 439,2
73	439,39	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D15)	ISP [M+H] ⁺ 439,2
74	463,41	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (Intermediario D16)	ISP [M+H] ⁺ 463,2
75	425,36	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D5)	ISP [M+H] ⁺ 425,2
76	411,33	3-[4-(2,6-dicloro-pirimidin-4-	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina	ISP [M+H] ⁺

		ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxi-fenol	diclorhidrato (intermediario C3) y 3-hidroxi-5-isopropoxibenzaldehído (Intermediario D6)	411,3
77	453,41	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ISP [M+H] ⁺ 453,2
78	443,35	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D20)	ISP [M+H] ⁺
79	459,80	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D17)	ISP [M+H] ⁺ 459,2
80	504,26	[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D18)	ISP [M+H] ⁺ 505,0
81	490,43	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C3) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (Intermediario D19)	ISP [M+H] ⁺ 490,1
82	372,47	4-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (Intermediario D10)	ISP [M+H] ⁺ 373,3
83	376,43	4-[[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-bencil]-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D1)	ISP [M+H] ⁺ 377,3
84	392,89	4-[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 393,2
85	374,44	4-[1-(3-etoxi-4-hidroxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 375,3
86	388,47	4-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 389,3
87	416,52	4-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ [M+H] ⁺ 417,3
88	402,49	4-metoxi-6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 4-metoxi-3-propoxibenzaldehído (Intermediario D11)	ISP [M+H] ⁺ 403,4
89	406,46	4-[1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D12)	ISP [M+H] ⁺ 407,4
90	400,48	4-[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3-aliloxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D14)	ISP [M+H] ⁺ 401,3
91	416,52	4-[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D4)	ISP [M+H] ⁺ 417,3
92	416,52	4-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D15)	ISP [M+H] ⁺ 417,3
93	440,54	4-(1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno- 6-carbaldehído (Intermediario D16)	ISP [M+H] ⁺ 441,3
94	402,49	4-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D5)	ISP [M+H] ⁺ 403,4
95	430,55	4-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ISP [M+H] ⁺ 431,4
96	420,48	4-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-ilamino]-	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3,5-dietoxi-4-	ISP [M+H] ⁺ 421,3

		6-metoxi-pirimidin-2-ol	fluorobenzaldehído (Intermediario D20)	
97	436,94	4-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D17)	ISP [M+H] ⁺ 437,3
98	467,57	4-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-ilamino]-6-metoxi-pirimidin-2-ol	4-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-2-ol diclorhidrato (intermediario C4) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (Intermediario D19)	ISP [M+H] ⁺ 468,4
99	418,92	2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (Intermediario D10)	ESI [M+H] ⁺ 419,7
100	422,89	2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D1)	ISP [M+H] ⁺ 423,2
101	439,34	3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-[1-(4-cloro-2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 439,2
102	434,92	2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ESI [M+H] ⁺ 434,7
103	462,98	2-cloro-6-[1-(3-etoxiisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 463,2
104	452,91	2-cloro-6-[1-(3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) and 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D12)	ESI [M+H] ⁺ 452,7
105	446,93	6-[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-2-cloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D14)	ESI [M+H] ⁺ 446,7
106	462,98	6-[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-2-cloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo dihidrochloride-(Intermediario C5) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D4)	ESI [M+H] ⁺ 462,8
107	462,98	2-cloro-6-[1-(3-(2-cloro-6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D15)	ISP [M+H] ⁺ 463,2
108	487,00	2-cloro-6-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (Intermediario D16)	ISP [M+H] ⁺ 487,3
109	448,95	2-cloro-6-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D5)	ESI [M+H] ⁺ 448,7
110	434,92	2-cloro-6-[1-(3-hidroxi-5-isopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-hidroxi-5-isopropoxibenzaldehído (Intermediario D6)	ESI [M+H] ⁺ 434,7
111	477,00	2-cloro-6-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ESI [M+H] ⁺ 476,8
112	466,94	2-cloro-6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D20)	ISP [M+H] ⁺ 467,3

		carboxilato de metilo		
113	527,84	6-[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-2-cloro-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D18)	ESI [M+H] ⁺ 528,7
114	590,84	2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-etoxi-4-yodo-5-metoximetoxi-benzaldehído (Intermediario D8)	ESI [M+H] ⁺ 590,8
115	514,03	2-cloro-6-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (intermediario - C5) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (Intermediario D19)	ISP [M+H] ⁺ 514,3
116	483,39	2-cloro-6-[1-(2-cloropiperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 2-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D9)	ESI [M-H] ⁻ 482,8
117	479,92	2-cloro-6-(piperidin-4-4-metoxi-5-nitrobencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-etoxi-4-metoxi-5-nitrobenzaldehído (Intermediario D21)	ESI [M+H] ⁺ 477,8
118	433,94	2-cloro-6-[1-(3-etilamino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo	2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (Intermediario C5) y 3-etilamino-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D22)	ESI [M+H] ⁺ 433,7
119	438,36	N-{2-cloro-6-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-acetamida	N-[2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-acetamida diclorhidrato (Intermediario C6) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 438,3
120	378,88	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario benzaldehído (Intermediario D10)	ISP [M+H] ⁺ 379,3
121	382,84	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D1)	ISP [M+H] ⁺ 383,1
122	399,30	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 399,2
123	394,88	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 395,3
124	408,90	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3,4-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3,4-dietoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 409,2
125	422,93	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 423,2
126	408,90	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 4-metoxi-3-propoxibenzaldehído (Intermediario D11)	ISP [M+H] ⁺ 409,2
127	412,87	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D12)	ISP [M+H] ⁺ 413,2
128	448,85	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzaldehído (Intermediario D13)	ISP [M+H] ⁺ 449,1
129	406,89	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3-aliloxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D14)	ISP [M+H] ⁺ 407,3
130	422,93	[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D4)	ISP [M+H] ⁺ 423,2
131	422,93	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina	ISP [M+H] ⁺

		il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	diclorhidrato (intermediario C7) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D15)	423,2
132	408,90	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D5)	ISP [M+H] ⁺ 409,3
133	436,96	(2-cloro-5-fluoro-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diclorhidrato (intermediario C7) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ISP [M+H] ⁺ 437,3
134	426,89	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D20)	ISP [M+H] ⁺ 427,2
135	443,35	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D17)	ISP [M+H] ⁺ 443,2
136	487,81	[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D18)	ISP [M+H] ⁺ 487,1
137	473,98	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (Intermediario D19)	ISP [M+H] ⁺ 474,2
138	443,35	[1-(2-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C7) y 2-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D9)	ISP [M+H] ⁺ 443,2
139	390,18	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (Intermediario D10)	ESI [M+H] ⁺ 391,2
140	394,16	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D1)	ESI [M+H] ⁺ 395,2
141	410,13	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2)	ESI [M+H] ⁺ 411,1
142	392,16	4-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-ilmetil]-2-etoxifenol	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ESI [M+H] ⁺ 393,2
143	406,18	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ESI [M+H] ⁺ 407,2
144	434,21	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ESI [M+H] ⁺ 435,3
145	462,24	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-benzaldehído (Intermediario D3)	ESI [M+H] ⁺ 463,3
146	424,17	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3-(2-fluoro-etoxi)-4-fluoro-etoxi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-il)-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D12)	ESI [M+H] ⁺ 425,2
147	418,18	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-aliloxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D14)	ESI [M+H] ⁺ 419,3
148	434,21	[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-[2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D4)	ESI [M+H] ⁺ 435,3
149	458,21	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (Intermediario D16)	ESI [M+H] ⁺ 459,2
150	420,19	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D5)	ESI [M+H] ⁺ 421,3

151	448,22	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-ilo -amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ESI [M+H] ⁺ 449,3
152	406,18	3-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxifenol	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3-hidroxi-5-isopropoxibenzaldehído (Intermediario D6)	ESI [M+H] ⁺ 407,2
153	438,18	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D20)	ESI [M+H] ⁺ 439,2
154	454,15	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario diclorhidrato (intermediario C8) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D17)	ESI [M+H] ⁺ 455,2
155	499,84	[1-(4-bromo-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D18)	ESI [M+H] ⁺ 499,2
156	435,20	[1-(4-amino-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 4-amino-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D23)	ESI [M+H] ⁺ 436,3
157	485,22	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrolilbencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (Intermediario D19)	ESI [M-H] ⁺ 484,3
158	454,15	[1-(2-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C8) y 2-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D9)	ESI [M+H] ⁺ 455,2
159	404,92	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D1)	ISP [M+H] ⁺ 405,4
160	421,37	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-ilo-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 421,2
161	402,93	4-[4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 403,4
162	416,96	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 417,3
163	445,01	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-etoxi-4-isopropoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 445,3
164	473,06	((2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-{1-[3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-etoxi-4-(1-etilpropoxi)-benzaldehído (Intermediario D3)	ISP [M+H] ⁺ 473,3
165	481,02	metanosulfonato de 4-[4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenilo	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y metanosulfonato de 2-etoxi-4-formil-fenilo (Intermediario D24)	ISP [M+H] ⁺ 481,2
166	434,95	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-{1-[3-(2-fluoro-4-il)-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibencil]-piperidin-4-il}-	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D12)	ISP [M+H] ⁺ 435,4

		bencil]-piperidin-4-il)-amina		
167	428,97	[1-(3-aliloxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-aliloxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D14)	ISP [M+H] ⁺ 429,3
168	445,01	[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-aminapiperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-butoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D4)	ISP [M+H] ⁺ 445,3
169	469,03	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-carbaldehído (Intermediario D16)	ISP [M+H] ⁺ 469,3
170	430,98	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3,5-dietoxi-benzaldehído (Intermediario D5)	ISP [M+H] ⁺ 431,4
171	416,96	3-[4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-5-isopropoxi-fenol	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-hidroxi-5-isopropoxibenzaldehído (Intermediario D6)	ISP [M+H] ⁺ 417,3
172	459,04	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario diclorhidrato (intermediario C9) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ISP [M+H] ⁺ 459,3
173	493,05	[1-(3-benciloxi-5-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3-benciloxi-5-etoxibenzaldehído (Intermediario D25)	ISP [M+H] ⁺ 493,3
174	448,97	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D20)	ISP [M+H] ⁺ 449,2
175	496,06	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (Intermediario D19)	ISP [M+H] ⁺ 496,4
176	465,43	[1-(2-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-amina	(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (intermediario C9) y 2-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D9)	ISP [M+H] ⁺ 465,2
177	538,21	{2,4-dicloro-6-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il]-acetato de etilo	[2,4-dicloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-acetato de etilo diclorhidrato (Intermediario C10) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ESI [M+H] ⁺ 539,3
178	528,17	{2,4-dicloro-6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il]-acetato de etilo	[2,4-dicloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-acetato de etilo diclorhidrato (Intermediario C10) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (Intermediario D20)	ESI [M+H] ⁺ [M+H] ⁺ 529,3
179	544,14	{2,4-dicloro-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il]-acetato de etilo	[2,4-dicloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-acetato de etilo diclorhidrato (Intermediario C10) y 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (Intermediario D17)	ESI [M+H] ⁺ 547,3
180	525,19	{4-[1-(4-amino-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-ilamino]-2,6-dicloro-pirimidin-5-il]-acetato de etilo	[2,4-dicloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-acetato de etilo diclorhidrato (Intermediario C10) y 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldehído (Intermediario D23)	ESI [M-H] ⁺ 524,3
181	575,21	{2,4-dicloro-6-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-	[2,4-dicloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-acetato de etilo diclorhidrato (Intermediario C10) y 3,5-	ESI [M+H] ⁺ 576,3

		piperidin-4-ilamino]-pirimidin-5-il]-acetato de etilo	. dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (Intermediario D19)	
182	429,78	[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina	piperidin-4-il-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C11) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (Intermediario D10)	ISP [M+H] ⁺ 429,2
183	450,20	[1-(4-cloro-3-etoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina	piperidin-4-il-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C11) y 4-cloro-3-etoxibenzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 451,0
184	445,78	[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina	piperidin-4-il-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C11) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 447,1
185	463,77	{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina	piperidin-4-il-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C11) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D12)	ISP [M+H] ⁺ 465,1
186	473,83	[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina	piperidin-4-il-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C11) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D15)	ISP [M+H] ⁺ 473,1
187	487,86	[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina	piperidin-4-il-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C11) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ISP [M+H] ⁺ 487,2
188	494,25	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina	piperidin-4-il-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C11) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D17)	ISP [M+H] ⁺ 495,2
189	524,88	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-amina	piperidin-4-il-(2,5,6-tricloropirimidin-4-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C11) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (Intermediario D19)	ISP [M+H] ⁺ 524,2
190	410,95	(7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-il]-amina	(7-cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12) y 3-etoxi-4-metilbenzaldehído (Intermediario D10)	ESI [M+H] ⁺ 410,7
191	414,91	(7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(7-cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12) y 3-etoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D1)	ESI [M+H] ⁺ 414,6
192	412,92	4-[4-(7-cloro-quinazolin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol	(7-cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12) y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (disponible comercialmente)	ESI [M+H] ⁺ 412,6
193	440,97	(7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	(7-cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12) y 3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D5)	ESI [M+H] ⁺ 440,7
194	469,03	(7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-amina	piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12) y 3,5-diisopropoxibenzaldehído (Intermediario D7)	ESI [M+H] ⁺ 468,7
195	458,96	(7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(7-cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12) y 3,5-dietoxi-4-fluorobenzaldehído (Intermediario D20)	ESI [M+H] ⁺ 458,7
196	475,42	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(7-cloroquinazolin-4-il)-amina	(7-cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12) y 4-cloro-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D17)	ESI [M+H] ⁺ 475,4
197	455,99	[1-(4-amino-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(7-cloroquinazolin-4-il)-amina	(7-cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12) y 4-amino-3,5-dietoxibenzaldehído (Intermediario D23)	ESI [M-H] ⁻ 453,7
198	506,05	(7-cloro-quinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(7-cloro-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il-amina diclorhidrato (Intermediario C12) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldehído (Intermediario D19)	ESI [M-H] ⁻ 505,8
199	474,97	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-piperidin-4-ilaminadiclorhidrato (Intermediario C13) y 3-etoxi-4-fluoro-benzaldehído (Intermediario D1)	ISP [M+H] ⁺ 475,1
200	491,42	(2-cloro-6,7-	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-piperidin-4-	ISP [M+H] ⁺

		dimetoxiquinazolin-4-il)-[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	ilaminadclorhidrato (Intermediario C13) y 4-(Intermediario C13) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (Intermediario D2)	491,1
201	529,08	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-piperidin-4-ilaminadclorhidrato C13) y 3,5-(Intermediario C13) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (Intermediario D7)	ISP [M+H] ⁺ 529,2
202	519,02	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluorobencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-piperidin-4-ilaminadclorhidrato (Intermediario C13) y 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldehído (Intermediario D20)	ISP [M+H] ⁺ 519,3
203	566,11	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-amina	(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-piperidin-4-ilaminadclorhidrato (Intermediario C13) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (Intermediario D19)	ISP [M+H] ⁺ 566,3
204	366,47	[1-(3-etoxi-4-metilbencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 3-etoxi-4-metil-benzaldehído (Intermediario D10)	ISP [M+H] ⁺ 367,2
205	386,89	[1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (Intermediario D2)	ISP [M+H] ⁺ 387,2
206	368,44	2-etoxi-4-[4-(9H-purin-6-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 369,3
207	382,47	[1-(3-etoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 383,2
208	410,52	[1-(3-etoxi-4-isopropoxibencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldehído (disponible comercialmente)	ISP [M+H] ⁺ 411,4
209	396,49	[1-(4-metoxi-3-propoxibencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 4-metoxi-3-propoxibenzaldehído (Intermediario D11)	ISP [M+H] ⁺ 397,3
210	400,46	{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D12)	ISP [M+H] ⁺ 401,3
211	410,52	[1-(3-butoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 3-butoxi-4-metoxi-benzaldehído (Intermediario D4)	ISP [M+H] ⁺ 411,4
212	410,52	[1-(3-isobutoxi-4-metoxibencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 3-isobutoxi-4-metoxibenzaldehído (Intermediario D15)	ISP [M+H] ⁺ 411,4
213	434,54	[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldehído (Intermediario D16)	ISP [M+H] ⁺ 435,4
214	424,55	[1-(3,5-diisopropoxibencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 3,5-diisopropoxi-benzaldehído (Intermediario D7)	ISP [M+H] ⁺ 425,4
215	430,94	[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldehído (Intermediario D17)	ISP [M+H] ⁺ 431,3
216	461,57	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbencil)-piperidin-4-il]-(9H-purin-6-il)-amina	piperidin-4-il-(9H-purin-6-il)-amina diclorhidrato (Intermediario C14) y 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-ilbenzaldehído (Intermediario D19)	ISP [M+H] ⁺ 462,4

Ejemplo 217

ácido 6-[1-(4-Cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-2,4-dicarboxílico

5

A una solución de 2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-carboxilato de metilo diclorhidrato (51,6 mg, 0,15 mmol, 1,0 equivalentes; Intermediario C5) en etanol (2 mL) se añadió 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (33,2 mg, 0,18 mmol, 1,2 equivalentes; Intermediario D2), ácido acético (27,0 mg, 0,45 mmol, 3,0 equivalentes) y N-etil diisopropilamina (58,3 mg, 0,45 mmol, 3,0 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C. Tras 1 h, se añadió cianoborhidruro sódico (47,1 mg, 0,75 mmol, 5,0 equivalente), disuelto en etanol (0,5 mL), y la mezcla se agitó a 55 °C. Tras 8 h, se añadió una solución de NaOH 10 M (0,75 mL) y continuó el calentamiento a 55 °C durante la noche. La eliminación

10

del solvente bajo presión reducida y la purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 2,5 mg (4%) del compuesto del título. EM (ESI): 434,4 [M+H]⁺.

Ejemplo A

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

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
10	Núcleo:		
	Compuesto de fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
15	Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
	Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
20	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
25	(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
	Cubierta de película:		
30	Hidroxipropil metil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
35	Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
	Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

40 El ingrediente activo 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

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

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
50	Compuesto de fórmula I	25,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
55	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.

60 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

65	Compuesto de fórmula I	3,0 mg
----	------------------------	--------

Gelatina 150,0 mg

Fenol 4,7 mg

5 Carbonato sódico para obtener un pH final de 7

Agua para soluciones inyectables hasta 1,0 ml

Ejemplo D

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

Contenido de la cápsula

15 Compuesto de fórmula I 5,0 mg

Cera amarilla 8,0 mg

20 Aceite de semilla de soja hidrogenada 8,0 mg

Aceites vegetales parcialmente hidrogenados 34,0 mg

Aceite de semilla de soja 110,0 mg

25 Peso del contenido de la cápsula 165,0 mg

Gelatina 75,0 mg

30 Glicerol 85 % 32,0 mg

Karion 83 8,0 mg (materia seca)

Dióxido de titanio 0,4 mg

35 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.

40

Ejemplo E

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

45 Compuesto de fórmula I 50,0 mg

Lactosa, polvo fino 1015,0 mg

50 Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102) 1400,0 mg

Carboximetil celulosa sódica 14,0 mg

Polivinilpirrolidona K 30 10,0 mg

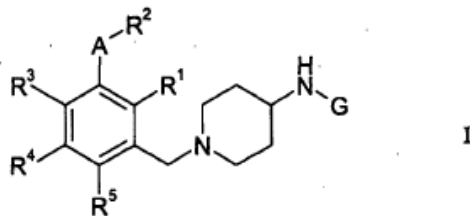
55 Estearato magnésico 10,0 mg

Aditivos aromatizantes 1,0 mg

60 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.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I



5 en los que

A es -O- o -NH-;

10 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, alquil C₁₋₇ - alquilo C₁₋₇, y bencilo;

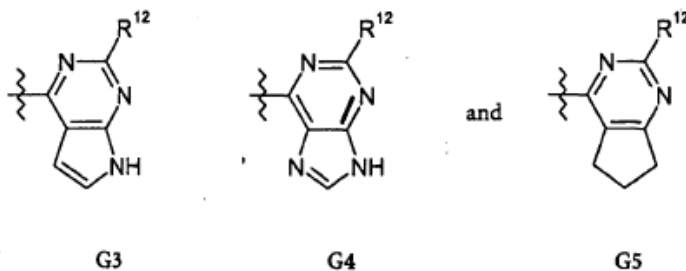
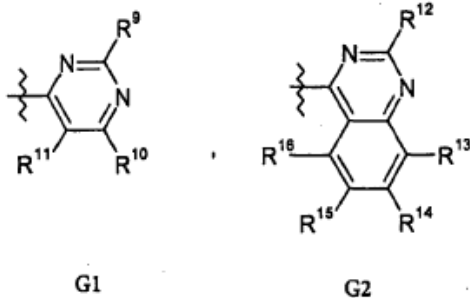
15 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, alquenoalcoxi C₂₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C₁₋₇, -O-SO₂-R⁸ en el que R⁸ es alquilo C₁₋₇ y pirrolilo;

20 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 -O-C(CH₃)₂-CH=CH-;

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

G se selecciona de entre los grupos



30 en los que

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógenoalquilo C₁₋₇, amino, fenilo, -OR¹⁷, en el que R¹⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, y -C(O)-OR¹⁸, en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

5 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , $-C(O)-OR^{19}$, en el que R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-NR^{20}R^{21}$, en el que R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} y R^{21} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} y alquilcarbonilo C_{1-7} , o en el que R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

10 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, $-(CH_2)_m-C(O)-OR^{22}$, en el que m es 0 o 1 y R^{22} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , fenilo, en el que el fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno y halógeno alquilo C_{1-7} , y $-(CH_2)_n$ -fenilo, en el que n es 0 o 1 y fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno y halógeno alquilo C_{1-7} ;

15 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, fenilo, $-OR^{23}$, en el que R^{23} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-C(O)-OR^{24}$, en el que R^{24} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

15 R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} independientemente el uno del otro se seleccionan de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, hidroxilo, y alcoxi C_{1-7} ;

20 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

25 4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{2-7} , alqueno C_{2-7} , halógeno- alquilo C_{1-7} y alcoxi- C_{1-7} -alquilo C_{1-7} .

30 5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , halógeno, $-NR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C_{1-7} , $-O-SO_2-R^8$, en el que R^8 es alquilo C_{1-7} , y pirrolilo.

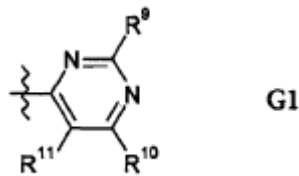
35 6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 es hidrógeno o halógeno.

35 7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , nitro, alcoxi- C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , y $-O$ -bencilo.

40 8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 y R^4 están unidos entre ellos para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R^3 y R^4 juntos son $-O-C(CH_3)_2-CH=CH-$.

45 9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno.

45 10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que G es



50 y en el que

50 R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, fenilo, $-OR^{17}$, en el que R^{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-C(O)-OR^{18}$, en el que R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

55 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , $-C(O)-OR^{19}$, en el que R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-NR^{20}R^{21}$, en el que R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} y R^{21} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} y alquilcarbonilo C_{1-7} , o en el que R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

5 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, $-(CH_2)_m-C(O)-OR^{22}$, en el que m es 0 o 1 y R^{22} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , fenilo, en el que fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno y halógeno- alquilo C_{1-7} , y $-(CH_2)_n$ -fenilo, en el que n es 0 o 1 y fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno y halógeno- alquilo C_{1-7} ;

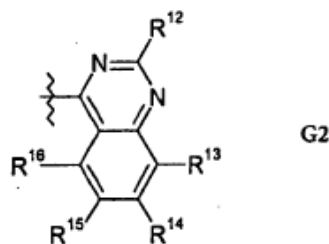
11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^9 es hidrógeno o halógeno;

10 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , C_{1-7} -alcoxi, halógeno y $-C(O)-OR^{19}$, en el que R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno y fenilo, en el que fenilo está sustituido o sin sustituir por uno a tres grupos seleccionados de entre alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} .

15

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que G es



y en el que

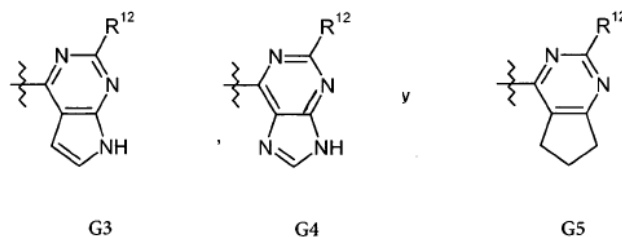
20

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, fenilo, $-OR^{23}$, en el que R^{23} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-C(O)-OR^{24}$, en el que R^{24} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

25 R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} independientemente el uno del otro son de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, hidroxilo, y alcoxi C_{1-7} .

13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 12, en el que R^{12} es halógeno.

30 14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que G se selecciona del grupo que consiste en



y en el que

35

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , amino, fenilo, $-OR^{23}$, en el que R^{23} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y $-C(O)-OR^{24}$, en el que R^{24} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} .

40

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R^{12} es halógeno.

40

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

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

45

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

(6-cloro-5-o-toliloxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

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

5 [1-(4-cloro-3-etoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

10 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina,
 2-cloro-6-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidina-4-carboxilato de metilo,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxibencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-amina,
 15 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-[1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina,
 20 (2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-amina,

(7-cloro-quinazolin-4-il)- [1-(3,5-diisopropoxi-bencil)-piperidin-4-il] -amina,

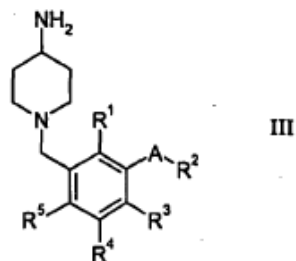
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 17. Un proceso para la fabricación de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, cuyo proceso comprende

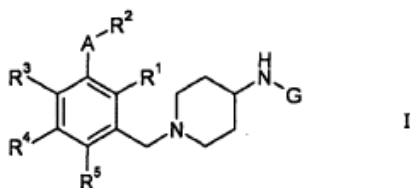
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

30 G-X II

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

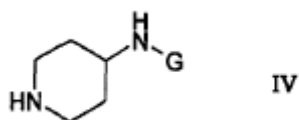


en el que A y R¹ a R⁵ son como se ha definido en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula

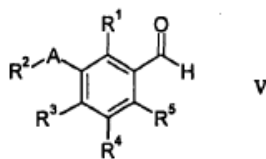


35 y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable; o, alternativamente,

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

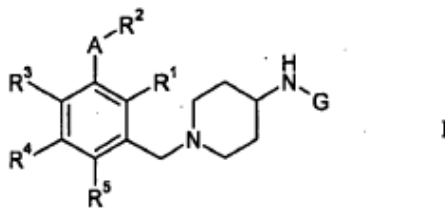


40 en el que G es como se ha definido en la reivindicación 1,
 con un aldehído de fórmula



en el que A y R¹ a R⁵ son como se ha definido en la reivindicación 1,

5 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.

10 18. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 así como un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

19. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

15 20. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en 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, 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.

20 21. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 20 para su uso en 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.