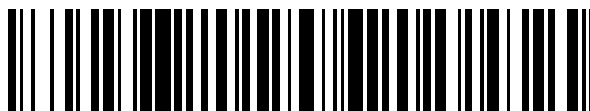


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 882**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42	(2006.01) A61P 19/00	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01)	
C07D 413/10	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 11/00	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2004** **E 04726485 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 1615898**

54 Título: **Derivados de la 2-aminopirimidina y su uso médico**

30 Prioridad:

11.04.2003 GB 0308466

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.02.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**BOLLBUCK, BIRGIT;
DENHOLM, ALASTAIR NOVARTIS ;
EDER, JÖRG;
HERSPERGER, RENÉ;
JANSER, PHILIPP;
RÉVÉSZ, LÁSZLO;
SCHLAPBACH, ACHIM y
WÄLCHLI, RUDOLF**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 527 882 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).

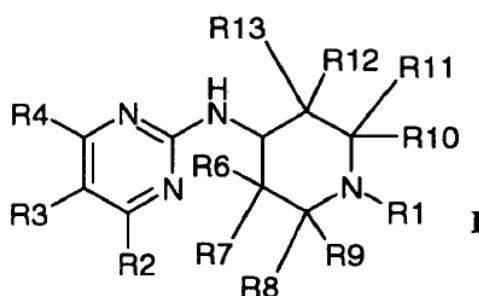
DESCRIPCIÓN

Derivados de la 2-aminopirimidina y su uso médico

Esta invención con el objeto como se define en las reivindicaciones, se refiere a los derivados de 2-aminopirimidina y a su actividad como inhibidores de la actividad de IKK y para utilizar terapéuticamente para tratar enfermedades y condiciones médicas mediadas por IKK, por ejemplo, enfermedades y condiciones médicas que implican la activación de NFκB de la expresión génica, en particular enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

El documento WO 96/40143 revela los derivados de imidazol útiles, por ejemplo contra la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino etc. El problema de la presente invención es proveer otros compuestos útiles contra enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

La presente divulgación provee un compuesto de fórmula I o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde

R1 es H o (alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo inferior) opcionalmente sustituido, -C(O)-Rx, -S(O)-Rx, -S(O)₂-Rx, -CH₂-O-Rx o -NH-C(O)-Rx donde Rx es OH, alcoxi inferior, ariloxi, alcoxi-arilo inferior, o NH₂ opcionalmente mono- o disustituido por un alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heterocicloalquilo o alquilo heterocicloalquilo inferior);

R2 es arilo opcionalmente sustituido, en donde el arilo no es 4- (4-fluorofenil) -1 (1-metilpiperidin-4-il) imidazol;

cada uno de R3 y R4 es independientemente H, o (alquilo inferior, CN, halo, hidroxi, alcoxi inferior) opcionalmente sustituido.

Cada uno de R6 a R13 es independientemente H o (alquilo inferior, alcoxi inferior, -C(O)-Rx, -O-C(O)-Rx, -S(O)-Rx, -O-S(O)-Rx, -O-S(O)-Rx, -NH-C(O)-Rx o -CH₂-O-Rx donde Rx es como se define arriba) opcionalmente sustituido, y

en donde al menos 1 de los sustituyentes R6 a R13 no es igual a H, o

Cualquier par de R6 a R13 está unido para formar un puente C₁ a C₄ opcionalmente sustituido en el cual uno o más de los átomos del puente se sustituye opcionalmente por O, S o NR_y, donde R_y es H o (alquilo inferior, -C(O)-Rx, -S(O)-Rx, -S(O)₂-Rx, -CH₂-O-Rx o -NH-C(O)-Rx) opcionalmente sustituido.

Anteriormente y en otro lugar en la presente descripción Rx no es OH o alcoxi inferior cuando R1 o el sustituyente correspondiente es -O-C(O)-Rx, o -O-S(O)-Rx.

Se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que los compuestos de fórmula I, son potentes inhibidores de IKK y por lo tanto tienen potencial para uso farmacéutico en el tratamiento de enfermedades y condiciones médicas mediadas por IKK. Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se menciona en las reivindicaciones forman una primera modalidad de la invención, mientras que las otras reivindicaciones independientes y dependientes definen el alcance de otras modalidades de la invención. Todas las reivindicaciones se incorporan en este documento, por referencia.

Anteriormente y en cualquier lugar en la presente descripción, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

Halo o halógeno indican I, Br, Cl o F.

El término "inferior" mencionado anteriormente y en lo sucesivo en relación con radicales o compuestos orgánicos define respectivamente tal como ramificados o no ramificados con hasta e incluyendo 7, preferiblemente hasta e incluyendo 4 y ventajosamente uno o dos átomos de carbono.

- 5 Un grupo alquilo inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Alquilo inferior representa; por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo o butilo terciario.

- 10 Un grupo alcoxi inferior está ramificado o no ramificado y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1-4 átomos de carbono. El alcoxi inferior representa, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi o butoxi terciario. Di-alcoxi inferior incluye sustituyentes en puente tales como etileno-dioxi o dioxolo.

Un grupo alqueno, alqueniilo o alqueniilo inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1-4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Alqueno inferior, alqueniilo inferior o alqueniilo inferior representa, por ejemplo vinilo, prop-1-enilo, alilo, buteniilo, isopropeniilo o isobuteniilo y los equivalentes oxi de los mismos.

- 15 Un grupo alquino, alquiniilo o alquiniilo inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1-4 átomos de carbono y contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Alquino o alquiniilo inferior representa, por ejemplo etinilo, prop-1-inil (propargilo), butinilo, isopropinilo o isobutinilo y los equivalentes oxi de los mismos.

- 20 En la presente descripción, sustituyentes que contienen oxígeno, por ejemplo, alcoxi, alqueniilo inferior, alquiniilo inferior, carbonilo, etc., abarcan sus homólogos que contienen azufre, por ejemplo, tioalcoxi, tioalqueniilo inferior, tioalquiniilo inferior, tiocarbonilo, sulfona, sulfóxido etc.

El arilo representa arilo carbocíclico o heterocíclico.

- 25 Arilo carbocíclico representa arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, por ejemplo fenilo o fenilo mono-, di- o trisustituido por uno, dos o tres radicales seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilenodioxo inferior y oxi - alquilenilo C_2-C_3 ; o 1- o 2-naftilo; o 1- o 2-fenantrenilo. Alquilenodioxo inferior es un sustituyente divalente unido a dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, por ejemplo, metilenodioxo o etilenodioxo. Oxi- alquilenilo C_2-C_3 también es un sustituyente divalente unido a dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, por ejemplo, oxietileno u oxipropileno. Un ejemplo para oxi- alquilenilo C_2-C_3 -fenilo es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo.

- 30 Como arilo carbocíclico se prefiere el naftilo, fenilo o fenilo mono- o disustituido por alcoxi inferior, fenilo, halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo, especialmente fenilo o fenilo mono- o disustituido con alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo, y en particular fenilo.

- 35 El arilo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico o bicíclico, por ejemplo piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopiraniilo, benzotiofenilo, benzotiopiraniilo, furaniilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo o cualquiera de dichos radicales sustituidos, especialmente mono- o disustituidos como se define anteriormente. Preferiblemente, un arilo heterocíclico es el tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, tienopiridinilo (por ejemplo, tieno [3,2-c] piridinilo), benzotiofenilo (por ejemplo, benzo [b] tiofenilo), pirrolilo, piridilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, o cualquiera de dichos radicales sustituidos, especialmente mono- o di- o trisustituidos tal como se define a continuación.

- 40 Cicloalquilo representa un hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente sustituido por alquilo inferior que contiene de 3 a 10 carbonos en el anillo y es ventajosamente ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo opcionalmente sustituido por un alquilo inferior.

- 45 El heterocicloalquilo representa una fracción mono-, di- o tricíclica que comprende de 3 a 18 átomos en el anillo, al menos uno de los cuales (por ejemplo, de 1 a 3 átomos en el anillo) es un heteroátomo seleccionado de O, S o N, y los restantes átomos en el anillo son átomos de carbono, que son saturados o comprenden uno o más enlaces alqueniilo o alquiniilo insaturados. Las fracciones heterocicloalquilo preferidas, son las fracciones de N-heterocicloalquilo que contienen de 5 a 7 átomos en el anillo y que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de O, S o N. El heterocicloalquilo puede ser sustituido, por ejemplo, como se define más adelante e incluyendo la sustitución = O en el anillo heterocíclico, por ejemplo como pirrolidinona. Los ejemplos de fracciones heterocicloalquilo preferidas son pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, piperidina, pirano, dioxano, morfolino, o piperazina, especialmente piperidina, morfolino o piperazina.
- 50

Preferiblemente, R1 es H, OH, -C(O)-Rx, -S(O)-Rx, -S(O)₂-Rx o -CH₂-O-Rx, donde Rx es como se define anteriormente u opcionalmente alquilo inferior sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de OH, alcoxi inferior, arilo, CN o NH₂ opcionalmente mono- o disustituido por un alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo inferior. Más preferiblemente, R1 es H.

Cada uno de R6, R7, R12 y R13 es preferiblemente H. Cada uno de R8, R9, R10 y R11 es, preferiblemente, de forma independiente H, alquilo inferior (por ejemplo, butilo, propilo, etilo o metilo), alcoxi inferior, -CH₂-O-Rx, -C(O)-Rx, -OC(O)-Rx, -S(O)-Rx, -O-S(O)-Rx o NH-C(O)-Rx, en donde Rx es como se define anteriormente o R8 y R10 son ambos H y R9 y R11 están unidos para formar un puente C₁ a C₄ opcionalmente sustituido en el cual uno o más de los átomos de puente se reemplaza opcionalmente por O, S o NR_y, donde R_y es H o alquilo inferior opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, cada uno de R6, R7, R12 y R13 es H y cada uno de R8, R9, R10 y R11 es alquilo inferior (especialmente metilo).

R2 es preferiblemente fenilo, o heteroarilo, que contiene convenientemente de 3 a 10 miembros en el anillo, incluyendo heteroarilo de anillo fusionado. Por ejemplo, R2 puede comprender opcionalmente sustituido pirrol, tiofeno, benzotiofeno, tetrahydrobenzotiofeno, furano, tienopiridina, piridina, pirimidina, pirazina, triazina, imidazol, tiazol, oxazol, indol, tioindol, oxindol, purina, quinolina o isoquinolina; por ejemplo, como se revela en los Ejemplos, por ejemplo, fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridinilo, naftalenilo o indolilo opcionalmente sustituido.

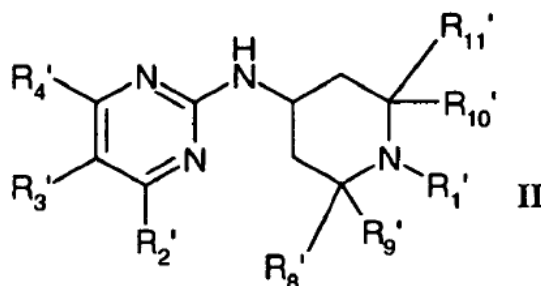
Opcionalmente R2 es sustituido por uno o más sustituyentes R20, preferiblemente de 1-3 sustituyentes, en donde cada R20 se selecciona independientemente de OH, halógeno, CN, NO₂, u (alquilo inferior (incluyendo cicloalquilo) opcionalmente sustituido, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, alqueniilo inferior, alquiniilo inferior, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, NH₂ (opcionalmente mono- o disustituido por alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo inferior), o -C(O)-Rx, -OC(O)-Rx, -S(O)-Rx, -O-S(O)-Rx, -CH₂-O-Rx o -NH-C(O)-Rx, en donde Rx es como se define anteriormente).

Además opcionalmente R20 está sustituido por uno o más sustituyentes R21, preferiblemente de 1-4 sustituyentes, en donde cada R21 se selecciona independientemente de OH, halógeno, CN, NO₂, o (alquilo inferior (incluyendo cicloalquilo) opcionalmente sustituido, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, alqueniilo inferior, alquiniilo inferior, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂ (opcionalmente mono- o disustituido por un alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo inferior), o -C(O)-Rx, -OC(O)-Rx, -S(O)-Rx, -O-S(O)-Rx, -CH₂-O-Rx o -NH-C(O)-Rx, en donde Rx es como se define más arriba).

Además opcionalmente R21 es sustituido por uno o más sustituyentes R22, preferiblemente de 1-3 sustituyentes, en donde cada R22 se selecciona independientemente de OH, halógeno, CN, NO₂, o alquilo inferior (incluyendo cicloalquilo), alcoxi inferior, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, NH₂ (opcionalmente mono- o disustituido por un alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo inferior), o -C(O)-Rx, -OC(O)-Rx, -S(O)-Rx, -O-S(O)-Rx, -CH₂-O-Rx o -NH-C(O)-Rx, en donde Rx es como se define anteriormente).

Preferiblemente, cada uno de R3 y R4 es independientemente H, CN, halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior.

La presente descripción también proporciona un compuesto de fórmula II



en donde

R1' es H, OH, -C(O)-Rx, -S(O)-Rx, -S(O)₂-Rx o -CH₂-O-Rx, donde Rx es como se ha definido anteriormente o alquilo inferior opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de OH, alcoxi inferior, arilo, CN o NH₂ opcionalmente mono- o disustituido por un alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo inferior; R2' es fenilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido, que contiene convenientemente de 3 a 10 miembros en el anillo, incluyendo heteroarilo de

anillo fusionado, por ejemplo opcionalmente sustituido por pirrol, tiofeno, benzotiofeno, tetrahidrobenzotiofeno, furano, tienopiridina, piridina, pirimidina, pirazina, triazina, imidazol, tiazol, oxazol, indol, tioindol, oxindol, purina, quinolina o isoquinolina; en donde el imidazol opcionalmente sustituido no es 4- (4-fluorofenil) -1 (1-metilpiperidin-4-il)imidazol;

- 5 cada R3' y R4' es independientemente H, CN, halo, hidroxil, alquilo inferior o alcoxi inferior; cada uno de R8', R9', R10' y R11' es independientemente H, alquilo inferior, alcoxi inferior, -CH₂-O-Rx, -C(O)-Rx, -OC(O)-Rx, -S(O)-Rx, -O-S(O)-Rx o -NHC(O)-Rx, en donde Rx es como se definió anteriormente; en donde al menos 1 de los sustituyentes R8' a R11' no es igual a H; o R8 y R10 son ambos H y R9 y R11 están unidos para formar un puente C₁ a C₄ opcionalmente sustituido en donde uno o más de los átomos del puente se sustituye opcionalmente por O, S o NRy, donde Ry es H o alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula IIIa o IIIb o los compuestos mencionados individualmente, o sales farmacéuticamente aceptables, todo como se define en las reivindicaciones 1 a 3.

- 15 La Invención incluye un compuesto seleccionado entre los compuestos de los Ejemplos 1 a 226 y las sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A partir de este momento, los compuestos de fórmula IIIa, IIIb y los compuestos individuales que se mencionan en las reivindicaciones 1 a 3, se denominan como Agentes de la Invención.

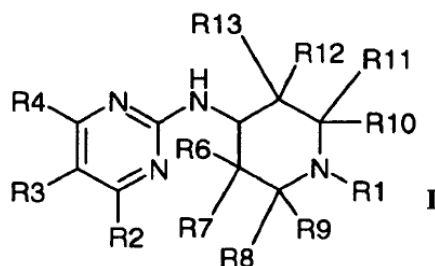
- 20 Los Agentes de la Invención que comprenden grupos hidroxilo libres también pueden existir en la forma de ésteres farmacéuticamente aceptables, escindibles fisiológicamente, y como tales se incluyen dentro del alcance de la Invención. Tales ésteres farmacéuticamente aceptables son preferiblemente profármacos derivados de éster, siendo tales convertibles mediante solvolisis o escisión bajo condiciones fisiológicas a los Agentes de la invención correspondientes, que comprenden grupos hidroxilo libres. Los ésteres de profármacos farmacéuticamente aceptables apropiados son los derivados de un ácido carboxílico, un monoéster de ácido carbónico o un ácido carbámico, ventajosamente ésteres derivados de un ácido alcanoico inferior opcionalmente sustituido o un ácido arilcarboxílico.

- 30 Los Agentes de la Invención también pueden existir en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, y como tales se incluyen dentro del alcance de la Invención. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido con ácidos convencionales, por ejemplo, ácidos minerales, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o fosfórico, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos alifáticos o carboxílicos aromáticos o sulfónicos, por ejemplo, ácido acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, fumárico, hidroximaleico, pirúvico, pamoico, metanosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, sulfanílico o ciclohexilsulfámico; también aminoácidos, tales como arginina y lisina. Para los agentes de la Invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, un grupo carboxi libre, las sales farmacéuticamente aceptables también representan sales metálicas o de amonio, tales como metal alcalino o sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como sales de amonio, que se forman con amoniaco o aminas orgánicas apropiadas.

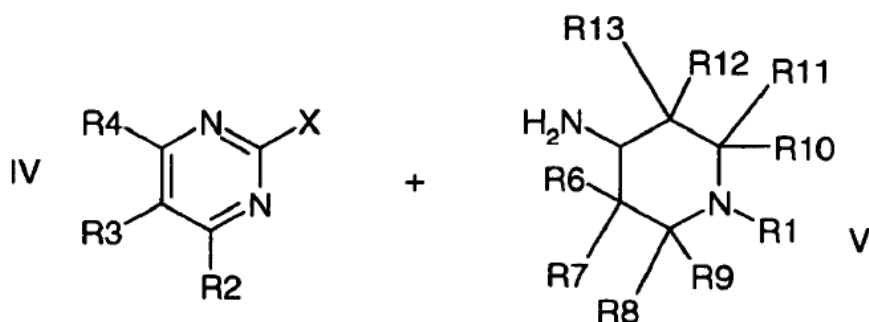
- 40 Los Agentes de la Invención también pueden existir en la forma de isómeros ópticos; por ejemplo como se describe de ahora en adelante en los Ejemplos. Así, la Invención incluye tanto las formas isoméricas individuales, así como las mezclas, por ejemplo, mezclas diastereoisoméricas y racémicas de los mismos, a menos que se especifique lo contrario. Convenientemente, la invención incluye los compuestos de fórmula I en forma de isómeros purificados, por ejemplo, que comprenden al menos 90%, o preferiblemente al menos 95%, de una sola forma isomérica.

- 45 Cuando existen Agentes de la invención en forma isomérica como se ha mencionado anteriormente, los isómeros individuales pueden obtenerse de manera convencional, por ejemplo, empleando materiales iniciales ópticamente activos o mediante la separación de mezclas obtenidas inicialmente, por ejemplo, usando técnicas cromatográficas convencionales.

Los Agentes de la Invención de la fórmula I

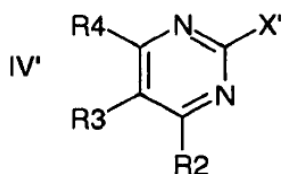


en donde los sustituyentes R se definen de manera que coincidan con los significados en las posiciones correspondientes de los compuestos mencionados en la reivindicación 1, u otros compuestos simplemente revelados anteriormente y a continuación, se pueden preparar mediante el acoplamiento de un derivado de pirimidina de la fórmula IV, por ejemplo, cloro-pirimidina, 2-metilsulfinilo-pirimidina o 2-metilsulfonyl-pirimidina con una piperidin-4-ilamina de fórmula V

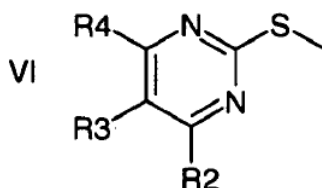


en donde los sustituyentes R son como se han definido al final anteriormente y X es halógeno, $-\text{SO}-\text{CH}_3$ o $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$; por ejemplo en presencia de DIEA a temperatura elevada, por ejemplo, ca. 120°C , convenientemente como se describe más adelante en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula IV'

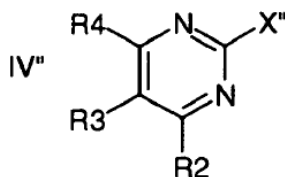


en donde los símbolos R son como se han definido al final anteriormente y X' es $-\text{SO}-\text{CH}_3$ o $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ se pueden obtener por oxidación del correspondiente derivado de 2-metilsulfanilo de fórmula VI

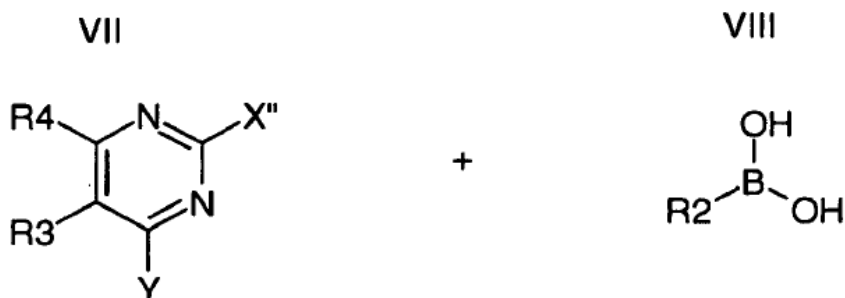


en donde los símbolos R son como se han definido al final anteriormente; por ejemplo, en solución, por ejemplo, en diclorometano, a baja temperatura, por ejemplo, a 0°C , en presencia de un agente oxidante tal como mCPBA.

Los compuestos de fórmula IV''

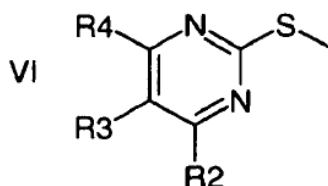


en donde los símbolos R son como se han definido al final anteriormente y X" es -S-CH₃ o halo, por ejemplo, Cl, se puede obtener por acoplamiento de una 4-halo-pirimidina de fórmula VII con un ácido aril borónico de fórmula VIII



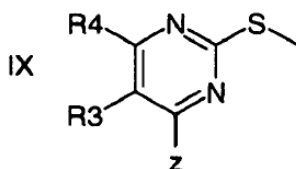
- 5 en donde los símbolos R son como se han definido anteriormente, Y es halo, por ejemplo, Cl, y X" es como se define anteriormente; por ejemplo mediante un acoplamiento de tipo Suzuki del derivado de ácido aril borónico VIII con 4-halo-pirimidina VII en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo Pd (PPh₃)₄ o PdCl₂(PPh₃)₂, como se describe convenientemente a continuación en los Ejemplos.

Compuestos de 2-metilsulfanil pirimidina de fórmula VI



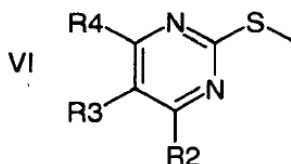
10

en donde los símbolos R son como se definen anteriormente, también se pueden obtener por un acoplamiento de tipo Stille de un 4-trialquil estaño o 4-yodo-2-metilsulfanil pirimidina de fórmula IX



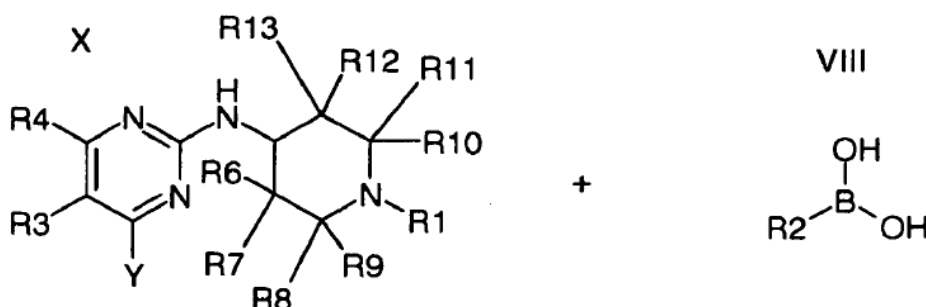
- 15 donde R3 y R4 son como se definen anteriormente y Z es -SnBu₃ o -SnMe₃ o yodo, con un yoduro de arilo correspondiente o compuesto de trialquilestaño arilo, respectivamente; por ejemplo, en presencia de un sistema de catalizador de paladio (0), por ejemplo, Pd₂(dba)₃ con CuI y AsPh₃, convenientemente como se describe más adelante en los Ejemplos.

Un compuesto 2-metilsulfanil pirimidina de fórmula VI



en donde los símbolos R son como se definen anteriormente, se pueden convertir en otro compuesto de fórmula VI, en el cual el sustituyente R2 del primer compuesto se convierte en un sustituyente R2 diferente, según sea deseado utilizando procedimientos de síntesis química estándar y como se describe a continuación en los Ejemplos.

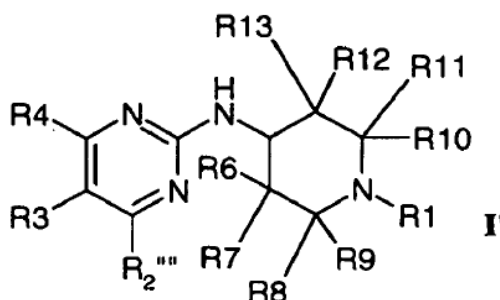
- 5 En otro procedimiento alternativo, los Agentes de la invención de fórmula I se pueden preparar mediante el acoplamiento de una (4-halopirimidin-2-il) piperidin-4-il-amina de fórmula X con un ácido aril borónico de fórmula VIII



en donde los símbolos R son como se han definido anteriormente y Y es halo, por ejemplo, Cl, por ejemplo mediante un acoplamiento de tipo Suzuki del derivado del ácido aril borónico VIII con la 4-halo-pirimidina X en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, como se describe convenientemente en los Ejemplos a continuación.

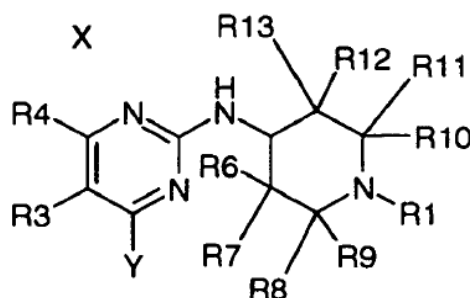
- 10

En incluso otro procedimiento alternativo, los Agentes de la invención de fórmula I'



en donde R2'' es N-heteroarilo unido al anillo de pirimidina a través de un átomo de N y los otros símbolos R son como se han definido anteriormente, se pueden preparar mediante el acoplamiento de una (4-halo-pirimidin-2-il) piperidin-4-il-amina de fórmula X

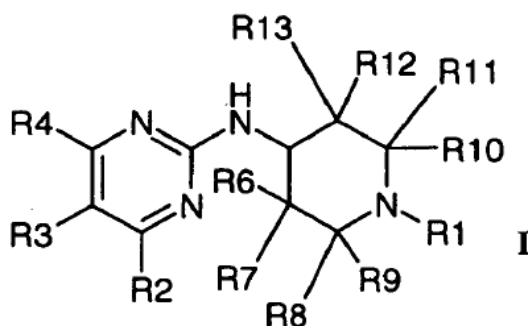
- 15



en donde los símbolos R son como se han definido anteriormente y Y es halo, por ejemplo, Cl, con la sal de metal alcalino, por ejemplo, sal de sodio o de potasio, del compuesto N-heteroarilo de R''''; por ejemplo, por calentamiento de una mezcla de X y R'''' en la presencia de hidróxido de potasio, convenientemente como se describe en los Ejemplos, a continuación.

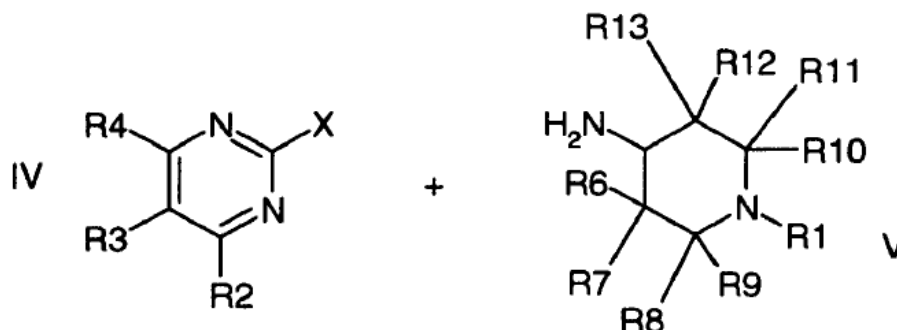
- 5 Los agentes de la Invención así obtenidos, se pueden convertir en otros Agentes de la Invención, según sea deseado, usando procedimientos de síntesis química estándar y como se describe, a continuación en los Ejemplos.

Así, en un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un proceso para la preparación de un agente de la invención de fórmula I



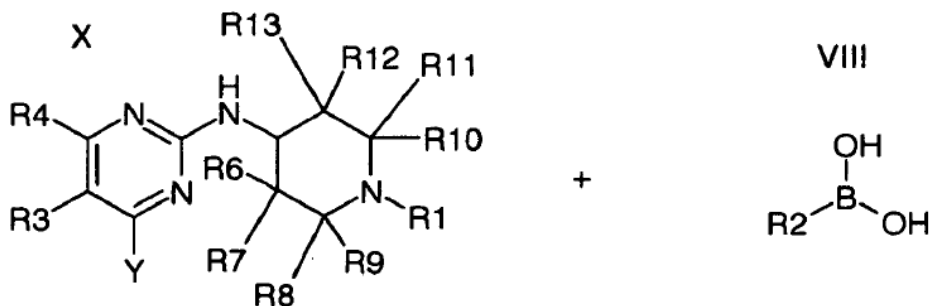
- 10 en donde los sustituyentes R son como se definen anteriormente, que comprende

(i) acoplamiento de un derivado de pirimidina de la fórmula IV, por ejemplo, cloro-pirimidina, metanosulfonilo-pirimidina o metanosulfonilo-pirimidina con una piperidin-4-ilamina de fórmula V



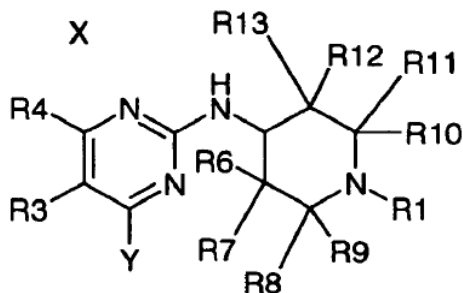
en donde los sustituyentes R son como se han definido anteriormente y X es halo, -SO-CH₃ o -SO₂-CH₃,

- 15 (ii) acoplamiento de una (4-halo-pirimidin-2-il) piperidin-4-il-amina de fórmula VII con un ácido aril borónico de fórmula X



en donde los símbolos R son como se definen anteriormente e Y es halo, o

(iii) la preparación de un agente de la invención de fórmula I, en donde R2 es N-heteroarilo unido al anillo de pirimidina a través de un átomo de N, el acoplamiento de una (4-halo-pirimidin-2-il) piperidin-4 il-amina de fórmula X



en donde los símbolos R son como se definen anteriormente e Y es halo, por ejemplo, Cl, con la sal de metal alcalino, por ejemplo, sal de sodio o de potasio, del compuesto N-heteroarilo.

La Invención se revela adicionalmente solamente a modo de ilustración en los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Abreviaturas:

BOC: *t*-Butiloxicarbonilo

10 Boc2O: Di-*t*-butil dicarbonato

DCM: Diclorometano

DIEA: Etil-diisopropil-amina

DMAP: Dimetil-piridin-4-il-amina

DME: 1,2-Dimetoxi-etano

15 DMF: N, N-Dimetil formamida

EDC: (3-Dimetilamino-propil)etil-carbodiimida clorhidrato

Éter: etoxi-etano

EtOH: Etanol

EtOAc: Éster etílico del ácido acético

20 HCl: Ácido clorhídrico

HOBT: Benzotriazol-1-ol

LAH: Hidruro de litio y aluminio

LDA: Diisopropilamina de litio

mCPBA: Ácido 3-cloro-bencenocarboperoxoico

25 MeOH: Metanol

NaOH: Hidróxido de sodio

NMP: 1-Metil-pirrolidin-2-ona

SEM: 2-trimetil-etoximatilo

TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio

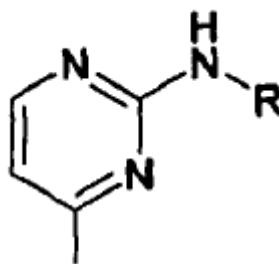
TBME: Éter de *t*-butil-metil

TBDMS: *t*-Butil-dimetil-sililo

5 TFA: Ácido trifluoro-acético

THF: Tetrahidrofurano

10 Los espectros de ^1H -RMN se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 400 MHz NMR. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplitud) y el número de protones. Los espectros de masas por ionización Electro Spray (ESI) se registraron en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A. Los resultados de la espectrometría de masas se informaron como la relación de masa sobre carga. Las purificaciones de HPLC preparativa se realizaron con columnas de 19x150 mm XTerra™ RP₁₈, utilizando como sistemas eluyentes acetonitrilo/agua o MeOH/agua. Todos los reactivos, materiales iniciales e intermedios utilizados en estos ejemplos están disponibles de fuentes comerciales o se preparan fácilmente por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

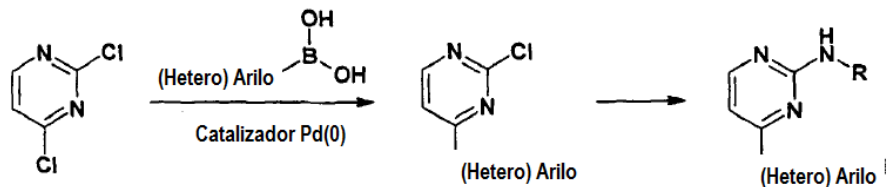
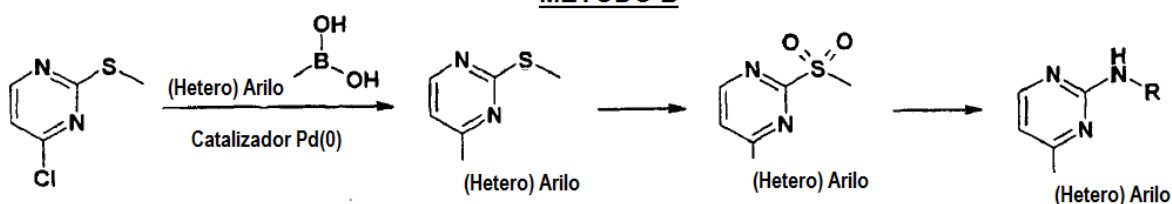
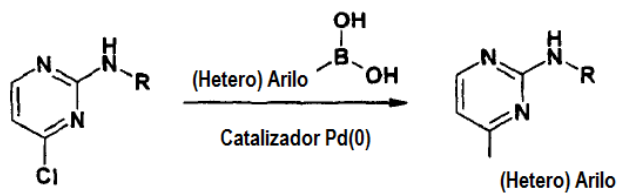
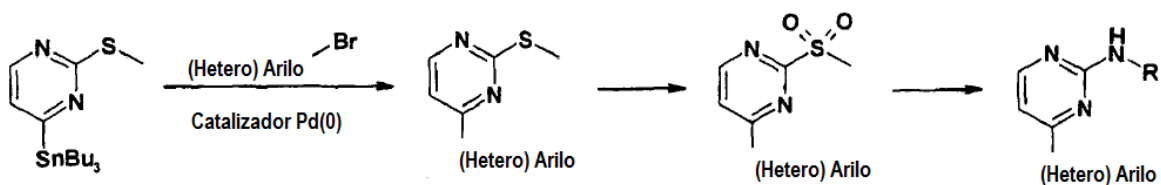
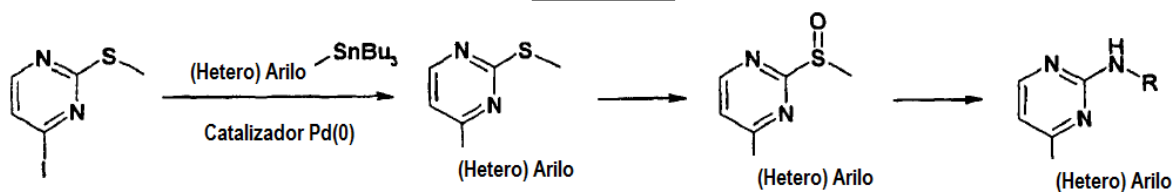


(Hetero) Arilo

XI

15

Las aminopiridinas de la fórmula XI se preparan convenientemente por medio de reacciones de acoplamiento cruzadas catalizadas con paladio(0) (tipo Suzuki- o Stille) descritas como Métodos generales A E en el Esquema 1. Estos métodos se ilustran a continuación mediante los Ejemplos representativos 1 a 5. Los ácidos borónicos están disponibles comercialmente o se prepararon in situ y se utilizan como tal sin una purificación adicional.

ESQUEMA 1**MÉTODO A****MÉTODO B****MÉTODO C****MÉTODO D****MÉTODO E**

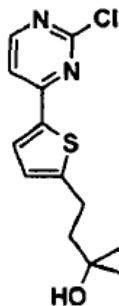
El **Método A** se ilustra mediante el siguiente Ejemplo representativo 1

Ejemplo 1

2-Metil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino-pirimidin-4-il)]-tiofen-2-il}-butan-2-ol

CC(C)(C)CCc1ccsc1

Etapa B: 4-[5-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol



Etapa C: 2-Metil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-2-ol

13

por medio de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 104 mg (73%) de un sólido de color blanco.

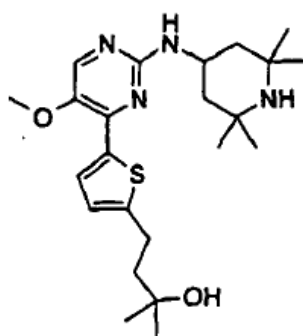
MS (ESI): 403.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.24 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.93 (br d, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.42 (br s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.23 (br s, 6H), 1.07 (m, 2H).

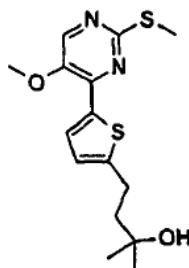
El **Método B** se ilustra mediante el siguiente Ejemplo representativo 2

Ejemplo 2

4-[5-[5-Metoxi-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol

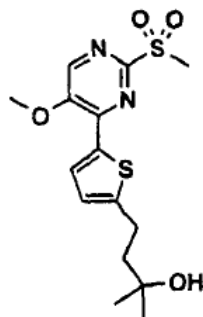


10 Etapa A: 4-[5-(5-Metoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol



Una solución de 2-metil-4-tiofen-2-il-butan-2-ol (340 mg, 2 mmol) - ver la síntesis de la Etapa A del Ejemplo 1 - en 20 ml de THF se trató con LDA (2M en THF/heptano/etilbenceno, 5 ml, 10 mmol) a -78 °C con nitrógeno y la mezcla se agitó, durante 5 minutos. A continuación, se adicionó en una porción trimetilborato (1.1 ml, 10 mmol) y se retiró el baño de enfriamiento. Después de 15 minutos, la mezcla se apagó con 50 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con éter. A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl 2N y se extrajo una vez más con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se evaporaron. Este ácido borónico en bruto se volvió a disolver en 10 ml de DME y se adicionó a una suspensión agitada de 4-cloro-5-metoxi-2-metilsulfanil-pirimidina (190 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol), 20 ml de DME y 3 ml de una solución al 10% de bicarbonato de sodio. A continuación, esta mezcla se dejó en refluxo (baño caliente a 100 °C), durante 90 minutos. Después del enfriamiento, la mayor parte del DME se evaporó y el producto en bruto se sometió a partición entre agua y éter. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 0.2N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (EtOAc/hexano: 1/1) para proporcionar el 4-[5-(5-metoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol. Rendimiento: 275 mg (85%).

Etapa B: 4-[5-(2-Metanosulfonil-5-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol



El 4-[5-(5-metoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol (270 mg, 0.832 mmol) se disolvió en 5 ml de cloroformo. Se adicionó mCPBA sólido (contenido 50%, 631 mg, 1.83 mmol) y se agitó, durante 1 hora. La mezcla luego se diluyó con DCM (25 ml) y se extrajo sucesivamente con soluciones saturadas de bisulfato de sodio y bicarbonato de sodio y salmuera. El secado sobre sulfato de sodio y la evaporación proporcionaron el 4-[5-(2-metanosulfonil-5-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol en bruto. Rendimiento: 245 mg (83%).

Etapas C: 4-[5-[5-Metoxi-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol

4-[5-(2-Metanosulfonil-5-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol (240 mg, 0.673 mmol) se mezcló con 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamina (0.5 ml, 2.86 mmol) y DIEA (0.5 ml, 2.92 mmol) y se calentó a 120 °C en un matraz cerrado, durante 2 horas. El residuo luego se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 8 mg (3%).

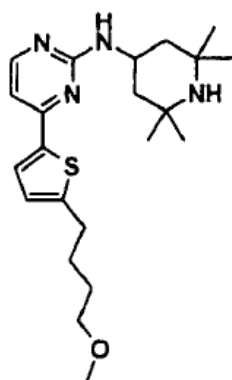
MS (ESI): 433.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.16 (br s, 6H), 0.98 (m, 2H).

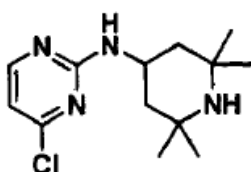
El **Método C** se ilustra mediante el siguiente Ejemplo representativo 3

Ejemplo 3

{4-[5-(4-Metoxi-butil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina clorhidrato

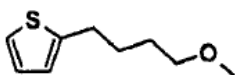


Etapas A: (4-Cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



2-Metilsulfanil-pirimidin-4-ol (5 g, 35 mmol) puro y 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamina (8.243 g, 52.75 mmol) se calentaron a 170 °C con agitación, durante 2 horas. Después del enfriamiento, el sólido de color marrón se trituró con éter. La filtración proporcionó 8.16 g (93%) de 2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ol. Este producto bruto (8 g, 32 mmol) se suspendió en 160 ml de acetonitrilo. A continuación, se adicionaron sucesivamente HCl 4N en dioxano (24 ml, 96 mmol) y POCl₃ (7.32 ml, 80 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo (baño caliente a 105 °C), durante 2 horas. Después de esto, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con NaOH 2N, luego salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía en silicagel (EtOAc/MeOH/amoníaco: 2/1/0.02) proporcionó la (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina como un sólido de color beige. Rendimiento: 7.68 g (89%).

10 Etapla B: 2-(4-Metoxi-butyl)-tiofeno



Una solución de 4-tiofen-2-il-butan-1-ol (4.55 g, 29.09 mmol) en 20 ml de THF se adicionó cuidadosamente a una suspensión agitada de hidruro de sodio libre de aceite (1.05 g, 43.75 mmol) en 15 ml de THF. Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó a 50 °C y se continuó la agitación, durante 1 hora. A continuación se adicionó yodometano (2.7 ml, 43.75 mmol) y la solución turbia se agitó a 50 °C, durante otras 2 horas. Después del enfriamiento, se adicionaron unas pocas gotas de agua y la mezcla se sometió a partición entre HCL 1N y éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. El secado sobre sulfato de sodio y la evaporación cuidadosa (producto es volátil) proporcionaron un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 4.45 g (90%).

20 Etapla C: {4-[5-(4-Metoxi-butyl)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina clorhidrato

Una solución de 2-(4-metoxi-butyl)-tiofeno (527 mg, 3.1 mmol) en 10 ml de THF se trató con LDA (2.3 ml de solución 1.5M en ciclohexano, 3.4 mmol) a -78 °C con nitrógeno y la mezcla se agitó, durante 5 minutos. A continuación, se adicionó en una porción trimetilborato (0.379 ml, 3.4 mmol) y se retiró el baño de enfriamiento. Después de 15 minutos, la mezcla se apagó con 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con éter. A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl 2N y se extrajo una vez más con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se evaporaron. Este ácido borónico en bruto se volvió a disolver en 5 ml de DME y se adicionó a una suspensión agitada de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (416 mg, 1.55 mmol), Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0.031 mmol), 10 ml de DME y 5 ml de una solución al 10% de bicarbonato de sodio. A continuación, esta mezcla se dejó en reflujo (baño caliente a 100 °C), durante 90 minutos. Después del enfriamiento, la mayor parte del DME se evaporó y el producto en bruto se sometió a partición entre HCl 2N y éter. La capa acuosa se separó, se hizo básica con NaOH 2N y se extrajo dos veces con éter y una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El aceite en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa y se convirtió en su sal clorhidrato, mediante la adición de exceso de solución de HCL 3M en EtOAc. Rendimiento: 494 mg (73%).

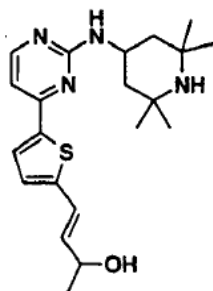
35 MS (ESI): 403.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.19 (br d, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.55 (b s, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.35 (br s, 6H), 1.14 (br s, 6H), 0.97 (m, 2H).

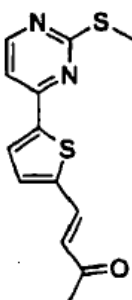
El **Método D** se ilustra mediante el siguiente Ejemplo representativo 4

40 **Ejemplo 4**

(E)-4-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-but-3-en-2-ol

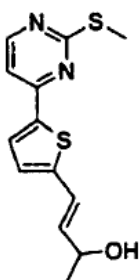


Etapa A: (E)-4-[5-(2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-but-3-en-2-ona



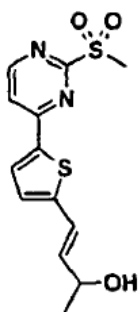
5 Una mezcla de (E)-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-but-3-en-2-ona (1 g, 4.34 mmol), trifenilarsina (319 mg, 1.04 mmol), yoduro cuproso (99 mg, 0.52 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (119 mg, 0.13 mmol) en 25 ml de NMP se calentó a 80 °C. A esta solución caliente se le adicionó gota a gota 2-metilsulfanil-4-tributilestannanil-pirimidina (1.8 g, 4.34 mmol) disuelta en 10 ml de NMP durante un periodo de 10 minutos. La agitación se continuó, durante 24 horas. A continuación, el solvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (EtOAc/hexano: 2/3) para proporcionar un sólido de color amarillo. Rendimiento: 480 mg (40%).

Etapa B: (E)-4-[5-(2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-but-3-en-2-ol



15 Se adicionó borohidruro de sodio sólido (25 mg, 0.66 mmol) a una solución de (E)-4-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-but-3-en-2-ona (120 mg, 0.43 mmol) en 8 ml de MeOH. Después de agitar, durante 3 horas, el MeOH se evaporó y el residuo se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar un sólido de color amarillo que se utilizó sin una purificación adicional. Rendimiento: 112 mg (93%).

20 Etapa C: (E)-4-[5-(2-Metanosulfonil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-but-3-en-2-ol



Una solución de (E)-4-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-but-3-en-2-ol (100 mg, 0.36 mmol) en 5 ml de cloroformo se trató con mCPBA (contenido 50%, 272 mg, 0.79 mmol) a temperatura ambiente, durante 2 horas. Luego la mezcla se diluyó con DCM (25 ml) y se extrajo sucesivamente con soluciones saturadas de bisulfato de sodio y bicarbonato de sodio y salmuera. El secado sobre sulfato de sodio y la evaporación proporcionaron el (E)-4-[5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-but-3-en-2-ol, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 108 mg (97%).

Etapa D: (E)-4-[5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-but-3-en-2-ol

(E)-4-[5-(2-Metanosulfonil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-but-3-en-2-ol (100 mg, 0.32 mmol) se mezcló con 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamina (0.2 ml, 1.15 mmol) y DIEA (0.2 ml, 1.17 mmol) y se calentó a 120 °C en un matraz cerrado, durante 2 horas. El residuo luego se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 25 mg (20%).

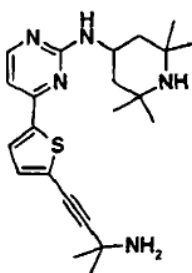
MS (ESI): 387.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.25 (br s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.68 (d 1H), 6.14 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.15-4.35 (m, 2H), 1.7-1.9 (br m, 2H), 0.9-1.35 (m, 17H).

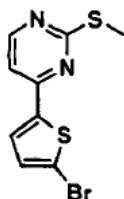
El **Método E** se ilustra mediante el siguiente Ejemplo representativo 5

Ejemplo 5

{4-[5-(3-Amino-3-metil-but-1-inil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

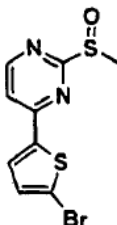


Etapa A: 4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-2-metilsulfanil-pirimidina



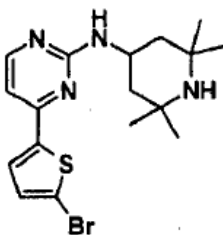
- 5 La 4-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina (2.5 g, 10 mmol), (5-Bromo-tiofen-2-il)-tributil-estannano (4.9 g, 11 mmol) y PdCl_2 (702 mg, 1 mmol) se calentaron a 105 °C en tolueno (30 ml), durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, evaporaron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía en silicagel (acetona/hexanos: 0/100 a 3/97) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. Rendimiento: 1.6 g (55%).

Etapa B: 4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-2-metanosulfinil-pirimidina



- 10 La 4-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-metilsulfanil-pirimidina (144 mg, 0.5 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se trató a 0 °C con mCPBA (contenido 70%, 112 mg, 0.65 mmol), durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con solución 2N de carbonato de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en silicagel (acetona/hexanos: 20/80 a 40/60), para proporcionar el compuesto del título como cristales de color blanco. Rendimiento: 120 mg (80%).

Etapa C: [4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



- 15 4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-2-metanosulfinil-pirimidina (110 mg, 0.36 mmol) y 4-amino-2,2,6,6-tetrametil piperidina (0.6 ml) se calentaron a 130 °C, durante 45 minutos. La evaporación y la cromatografía en silicagel (TBDME/MeOH/amoniaco: 90/9/1) proporcionaron el compuesto del título como cristales ligeramente coloreados. Rendimiento: 100 mg (70%).

Etapa D: {4-[5-(3-Amino-3-metil-but-1-inil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

- 20 {4-[5-Bromotiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (100 mg, 0.253 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (18 mg, 0.025 mmol), 1,1-dimetil-prop-2-inilamina (0.03 ml, 0.253 mmol) y CuI (15 mg) se disolvieron en trietilamina (25 ml) y se sometieron a reflujo, durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó a sequedad y se recogió en DCM, se filtró y evaporó de nuevo y el residuo se cristalizó a partir de éter para proporcionar el compuesto del título como cristales de color rojo-amarillo. Rendimiento: 50 mg (50%).

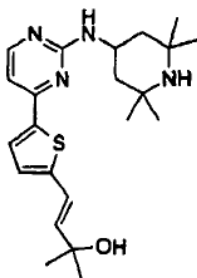
- 25 MS (ESI): 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 8.30 (br s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.45 (br s, 1H, NH), 4.45 (m, 1H), 3.78 (br s, 2H, NH_2), 2.33 (br s, 1H, NH), 2.12 (br d, 2H), 1.53 (s, 12H), 1.43 (br t, 2H), 1.38 (s, 6H).

TIOFENOS

Ejemplo 6

- 30 (E)-2-Metil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-but-3-en-2-ol



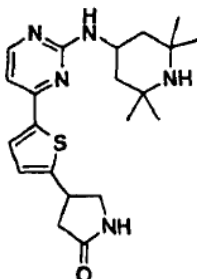
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa A del Método D, utilizando 2-metilsulfanil-4-tributiletannanilpirimidina y éster metílico del ácido (E)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-acrílico, seguido por la reacción con MeMgBr (Etapa A del Método A), mCPBA (Etapa C del Método D) y se adicionó 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamina (Etapa D del Método D).

MS (ESI): 401.0 [M+H]⁺

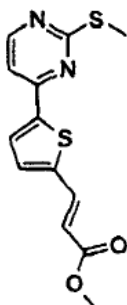
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.24 (br d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.93 (br d, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.4 (s, 6H), 1.2 (s, 6H), 1.05 (m, 2H).

Ejemplo 7

4-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pirrolidin-2-ona

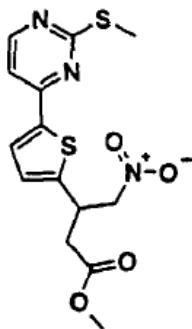


Etapa A: éster metílico del ácido (E)-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-acrílico



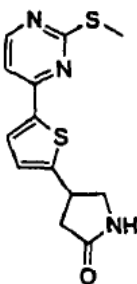
El éster metílico del ácido (E)-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-acrílico se preparó de manera análoga a la Etapa A del Método D, utilizando éster metílico del ácido (E)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-acrílico y 2-metilsulfanil-4-tributiletannanil-pirimidina. Rendimiento: 45%.

Etapa B: éster metílico del ácido 3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-4-nitro-butírico



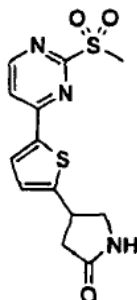
5 Una solución del éster metílico del ácido (E)-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-acrílico (200 mg, 0.684 mmol), nitrometano (3 ml) y Triton B (0.3 ml) se calentó a 80 °C, durante 4 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera. El secado sobre sulfato de sodio y la evaporación proporcionaron un aceite de color marrón-rojo. Rendimiento: 100 mg (41%)

Etapa C: 4-[5-(2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-pirrolidin-2-ona



10 El derivado nitro a partir de la Etapa B (100 mg, 0.283 mmol) se disolvió en 10 ml de etanol y se hidrogenó con níquel Raney, durante 18 horas. A continuación el catalizador se separó por filtración y la solución se calentó a reflujo, durante 3 horas. Después de la evaporación, el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 19 mg (23%).

Etapa D: 4-[5-(2-Metanosulfonil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-pirrolidin-2-ona



La sulfona de la Etapa C se oxidó con mCPBA (Etapa C del Método D). Rendimiento: 17 mg (80%).

15 Etapa E: 4-[5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-pirrolidin-2-ona

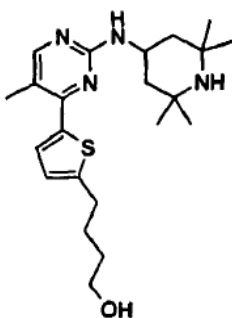
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa D del Método D, utilizando la sulfona anterior. Rendimiento: 13 mg (62%).

MS (ESI): 400.0 [M+H]⁺

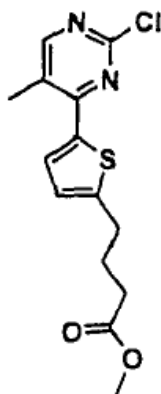
^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) 8.23 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.99 (br d, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.0 (m, 2H).

Ejemplo 8

5 4-{5-[5-Metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan- 1-ol

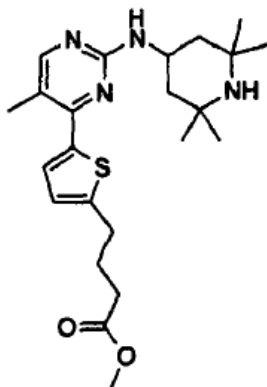


Etapa A: éster metílico del ácido 4-[5-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-butírico



10 El éster metílico del ácido 4-[5-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-butírico se preparó de manera análoga a la Etapa B del Método A, a partir del éster metílico del ácido 4-tiofen-2-il-butírico y 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina. Rendimiento: 12%.

Etapa B: éster metílico del ácido 4-[5-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-butírico



El éster metílico del ácido 4- {5-[5-Metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butírico se preparó de manera análoga a la Etapa C del Método A, a partir del éster metílico del ácido 4-[5-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-butírico y se adicionó 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamina. Rendimiento: 60%.

Etapa C: 4-{5-[5-Metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-1-ol

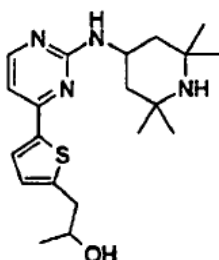
- 5 El éster de la Etapa B (37 mg, 0.09 mmol) se disolvió en 1 ml de THF y se adicionó LAH (1M en THF, 0.22 ml, 0.22 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se apagó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 15 mg (43%).

MS (ESI): 403.0 [M+H]⁺

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.13 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.7 (br d, 1H), 4.49 (br t, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.8 (br m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.23 (br s, 6H), 1.08 (m, 2H), 1.02 (br s, 6H).

Ejemplo 9a

1-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-2-ol



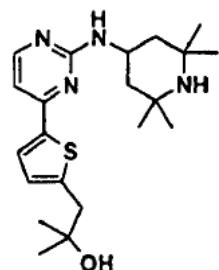
- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a las Etapas B y C del Método A, a partir de la 1-tiofen-2-il-propan-2-ol, 2,4-dicloro-pirimidina y 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamina.

MS (ESI): 375.0 [M+H]⁺

- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.24 (br m, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.82 (br d, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.87 (d, 2H), 1.8 (br m, 2H), 1.0-1.35 (m, 17H).

Ejemplo 9b

2-Metil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-2-ol

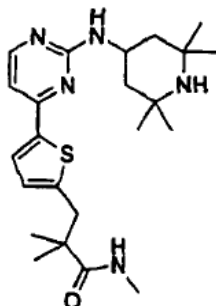


- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2-metil-1-tiofen-2-il-propan-2-ol.

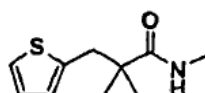
MS (ESI): 389.2 [M+H]⁺

Ejemplo 10

2,2,N-Trimetil-3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propionamida



Etapas A: 2,2,N-Trimetil-3-tiofen-2-il-propionamida



5

Una solución del ácido 2,2-dimetil-3-tiofen-2-il-propiónico (315 mg, 1.589 mmol) en 10 ml de diclorometano se trató sucesivamente con HOBt (257 mg, 1.9 mmol), EDC (364 mg, 1.9 mmol) y trietilamina (0.223 ml, 1.6 mmol). La mezcla se agitó, durante 20 minutos, a continuación se adicionó metilamina (0.621 ml, 8 mmol) y se continuó la agitación, durante 18 horas. A continuación, el solvente se evaporó y el producto bruto se volvió a disolver en éter, se lavó con HCl 2N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. El secado sobre sulfato de sodio y la evaporación proporcionaron un aceite de color amarillo-marrón que se utilizó sin una purificación adicional. Rendimiento: 244 mg (78%).

10

Etapas B: 2,2,N-Trimetil-3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propionamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a las Etapas B y C del Método A, a partir de 2,2,N-trimetil-3-tiofen-2-il-propionamida, 2,4-dicloro-pirimidina y 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamina.

15

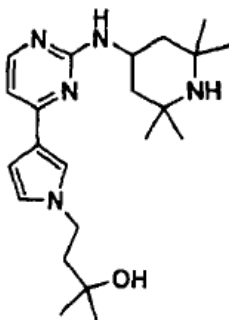
MS (ESI): 430.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.23 (br m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.58 (d, 3H), 1.77 (br m, 2H), 0.95-1.35 (m, 20H).

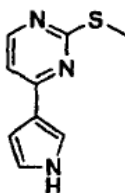
Ejemplo 11

2-Metil-4-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-pirrol-1-il}-butan-2-ol

20

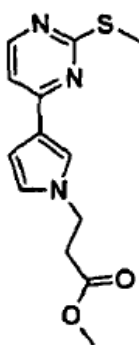


Etapas A: 2-Metilsulfanil-4-(1H-pirrol-3-il)-pirimidina



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa A del Método B, a partir de ácido [1-[tris(1-metiletil)silil]-1H-pirrol-3-il]-borónico y 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina. Bajo las condiciones de reacción, el grupo protector triisopropilsilil se escindió. Rendimiento: 95%.

5 Etapa B: éster metílico del ácido 3-[3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-pirrol-1-il]-propiónico



10 Se adicionó 2-metilsulfanil-4-(1H-pirrol-3-il)-pirimidina (260 mg, 1.36 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio libre de grasa (39 mg, 1.63 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla se calentó a 50 °C, durante 20 minutos. A continuación, se adicionó éster metílico del ácido 3-bromopropiónico (0.156 ml, 1.36 mmol) y la temperatura se aumentó a 80 °C. Después de 14 horas, la mezcla se enfrió, se apagó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto en bruto se utilizó sin una purificación adicional. Rendimiento: 302 mg (80%).

Etapa C: 2-Metil-4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-pirrol-1-il]-butan-2-ol

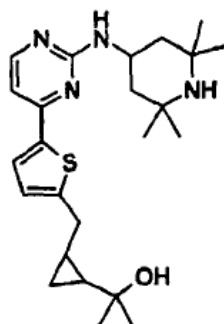
15 El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-pirrol-1-il]-propiónico mediante la reacción con MeMgBr (Etapa A del Método A), seguido por mCPBA (Etapas C y D) y (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-amina (Etapa D del Método D).

MS (ESI): 386.0 [M+H]⁺

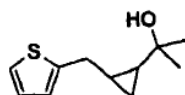
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.18 (br d, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.65-6.75 (m, 3H), 4.82 (br d, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.1 (m, H), 2.14 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.2 (s, 6H), 1.03 (m, 2H).

20 **Ejemplo 12a**

2-(2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-ciclopropil)-propan-2-ol



Etapa A: 2-(2-Tiofen-2-ilmetil-ciclopropil)-propan-2-ol



- 5 El compuesto del título se preparó en 4 etapas a partir de tiofeno. En primer lugar, el tiofeno fue acetilado con 3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, seguido por la reducción del carbonil para proporcionar el ácido 2-tiofen-2-ilmetil-ciclopropanocarboxílico (ambas etapas análogas a Eur. J. Med. Chem. 1998, 867) el cual se convirtió en su éster metílico utilizando diazometano. Por último, el éster metílico se convirtió en el gem-dimetil alcohol mediante la reacción con MeMgBr (Etapa A del Método A).

Etapa B: 2-(2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-ciclopropil)-propan-2-ol

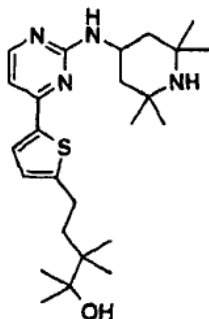
- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de 2-(2-tiofen-2-ilmetil-ciclopropil)-propan-2-ol y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina. Rendimiento: 20%.

MS (ESI): 429.0 [M+H]⁺

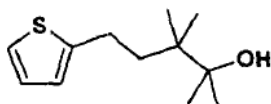
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.25 (br s, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.9-7.0 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 1.7 (br m, 2H), 0.95-1.45 (m, 21H), 0.79 (m, 1H), 0.6 (m, 1H), 0.25 (m, 1H).

15 **Ejemplo 12b**

2,3,3-Trimetil-5-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-2-ol



Etapa A: 2,3,3-Trimetil-5-tiofen-2-il-pentan-2-ol



- 5 El compuesto del título se preparó en 4 etapas a partir del tiofeno. En primer lugar, el tiofeno fue acetilado con 3,3-dimetildihidro-furan-2,5-diona, seguido por la reducción del carbonil para proporcionar el ácido 2,2-dimetil-4-tiofen-2-il-butírico (ambas etapas análogas a Eur. J. Med. Chem. 1998, 867), el cual se convirtió en su éster metílico utilizando diazometano. Por último, el éster metílico se convirtió en el gem-dimetil alcohol mediante la reacción con MeMgBr (Etapa A del Método A).

Etapa B: 2,3,3-Trimetil-5-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-2-ol

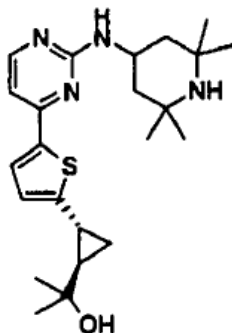
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2,3,3-trimetil-5-tiofen-2-il-pentan-2-ol de la Etapa A.

MS (ESI): 445.3 [M+H]⁺

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.22 (br d, 1H), 7.6 (br d, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 6.16 (br m, 1H), 4.35 (br m, 1H), 3.43 (br s, 1H), 2.84-2.95 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 0.9-1.4 (m, 26H).

Ejemplo 13a

2-((1R,2R)-2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-ciclopropil)-propan-2-ol



- 15 Etapa A: 2-((1R,2R)-2-Tiofen-2-il-ciclopropil)-propan-2-ol



El compuesto del título se preparó a partir del ácido (1R,2R)-2-tiofen-2-il-ciclopropanocarboxílico (J. Med. Chem. 39, 1485) mediante el tratamiento sucesivo con diazometano y MeMgBr (Etapa A del Método A).

Etapa B: 2-((1R,2R)-2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-ciclopropil)-propan-2-ol

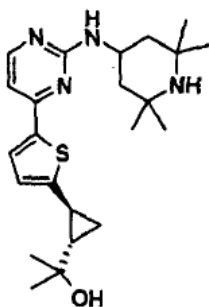
- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de 2-((1R, 2R)-2-tiofen-2-il-ciclopropil)-propan-2-ol y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina. Rendimiento: 63%.

MS (ESI): 415.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.22 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.25 (br m, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.8 (br m, 2H), 0.95-1.45 (m, 22H), 0.78 (m, 1H).

- 25 **Ejemplo 13b**

2-((1S, 2S)-2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-ciclopropil)-propan-2-ol



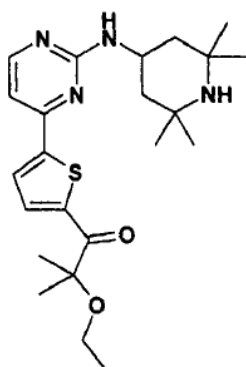
El compuesto del título se preparó como se describe, en el Ejemplo 13a, a partir del ácido (1R, 2R)-2-tiofen-2-il-ciclopropanocarboxílico enantiomérico.

MS (ESI): 415.0 $[M+H]^+$

- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm) 8.22 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.25 (br m, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.8 (br m, 2H), 0.95-1.45 (m, 22H), 0.78 (m, 1H).

Ejemplo 14

2-Etoxi-2-metil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-1-ona



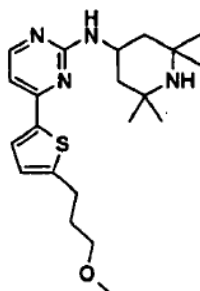
- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2-etoxi-2-metil-1-tiofen-2-il-propan-1-ona.

MS (EI): 430 $[M]^+$, 415 $[M-CH_3]^+$

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.37 (br s, 1H), 8.07 (br d, 1H), 7.94 (br d, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.15 (br d, 1H), 4.26 (br m, 1H), 3.38 (q, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.0-1.35 (m, 14H) superposición 1.13 (t, 3H).

- 15 **Ejemplo 15**

{4-[5-(3-Metoxi-propil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



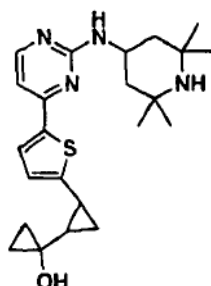
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 3-tiofen-2-il-propan-1-ol.

MS (ESI): 389.0 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.35 (br m, 1H), 7.95 (br m, 1H), 7.35 (br m, 1H), 7.05 (br m, 1H), 4.4 (br m, 1H), 3.37 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.54 (br s, 6H), 1.46 (br s, 6H).

Ejemplo 16

2'-[5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-biciclopropil-1-ol



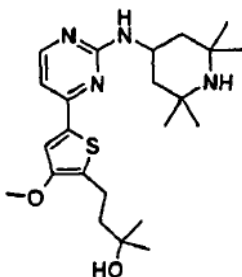
- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2'-tiofen-2-il-biciclopropil-1-ol (preparado por ciclopropanación del éster metílico del ácido 2-tiofen-2-il-ciclopropanocarboxílico, J. Org. Chem. 1993, 502).

MS (ESI): 413.0 [M+H]⁺

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.21 (br m, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.94 (d 1H), 6.93 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.78 (b m, 2H), 1.39 (m, 1H), 0.95-1.35 (m, 16H), 0.85 (m, 1H), 0.35-0.65 (m, 4H).

Ejemplo 17

4-[3-Metoxi-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-2-metil-butan-2-ol



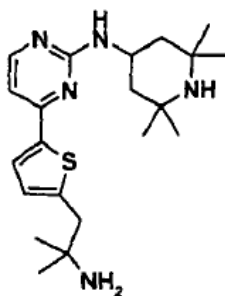
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 4-(3-metoxi-tiofen-2-il)-2-metil-butan-2-ol (preparado por medio de hidrogenación Pd/C del éster metílico del ácido (E)-3-(3-Metoxi-tiofen-2-il)-acrílico, seguido por la reacción con MeMgBr (Etapa A del Método A)).

5 MS (ESI): 433.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.25 (br m, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 1.8 (br m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.0-1.35 (m, 20H).

Ejemplo 18

{4-[5-(2-Amino-2-metil-propil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



10

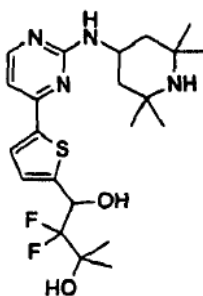
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y tert-butil éster del ácido (1,1-Dimetil-2-tiofen-2-il-etil)-carbámico (preparado por medio de la protección BOC de 1,1-Dimetil-2-tiofen-2-il-etilamina), seguido por la escisión BOC con HCl en dioxano.

MS (ESI): 388.0 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.25 (br m, 1H), 7.72 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.26 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.8 (br m, 2H), 1.0-1.35 (m, 20H).

Ejemplo 19

2,2-Difluoro-3-metil-1-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-butano-1,3-diol

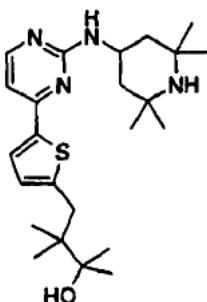


20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2-[1,3-Bis-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2,2-difluoro-3-metil-butil]-tiofeno (preparado a partir del éster etílico del ácido 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-tiofen-2-il-propiónico mediante el tratamiento con MeMgBr (Etapa A del Método A) y protección con TBDMS), seguido por la escisión del TBDMS con TBAF en THF.

MS (ESI): 455.0 [M+H]⁺

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) 8.2 (br m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.42 (rn, 1H), 5.0 (br m, 1H), 4.37 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 0.95-1.55 (m, 20H).

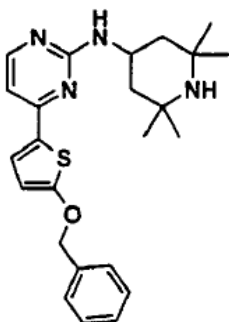
Ejemplo 20

2,3,3-Trimetil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-2-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2,3,3-trimetil-4-tiofen-2-il-butan-2-ol (preparado a partir del ácido 2,2-dimetil-3-tiofen-2-il-propiónico por esterificación con diazometano y tratamiento con MeMgBr (Etapa A del Método A)).

MS (ESI): 431.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.25 (br m, 1H), 7.72 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 1.82 (br m, 2H), 1.0-1.35 (m, 20H), 0.85 (s, 6H).

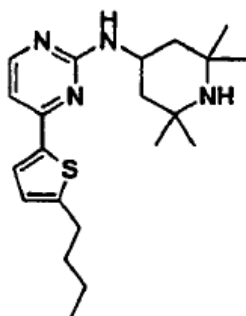
Ejemplo 21[4-(5-Benciloxi-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2-benciloxi-tiofeno.

MS (ESI): 423.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.18 (br m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.35-7.55 (m, 5H), 6.94 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 1.77 (br m, 2H), 1.0-1.3 (m, 14H).

Ejemplo 22[4-(5-Butil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



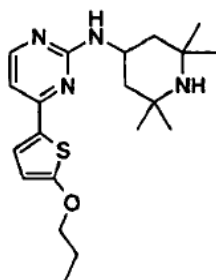
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir del (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2-butil-tiofeno.

MS (ESI): 373.0 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.25 (br m, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 1.8 (br m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.0-1.3 (m, 14H), 0.93 (t, 3H).

Ejemplo 23

4-(5-Propoxi-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



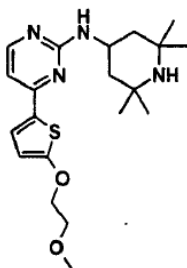
- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2-propoxi-tiofeno.

MS (ESI): 375.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.18 (br m, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 1.7-1.85 (m, 4H), 1.0-1.35 (m, 14H), 0.97 (t, 3H).

15 Ejemplo 24a

4-[5-(2-Metoxi-etoxi)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



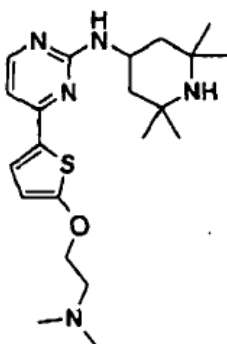
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de la (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2-(2-metoxi-etoxi)-tiofeno (preparado por medio de acoplamiento mediado por óxido cúprico de 2-metoxi-etanol y 2-yodo-tiofeno, J. Am. Chem. Soc. 1953, 3697).

MS (ESI): 391.4 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.29 (br m, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.25 (m, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.8 (br m, 2H), 0.95-1.35 (m, 14H).

Ejemplo 24b

{4-[5-(2-Dimetilamino-etoxi)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (diclorhidrato)



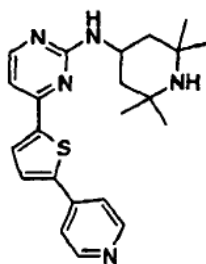
- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y dimetil-[2-(tiofen-2-iloxi)-etil]-amina (preparada por medio de acoplamiento mediado por óxido cúprico de 2-dimetilamino-etanol y 2-yodo-tiofeno, J. Am. Chem. Soc. 1953, 3697).

MS (ESI): 404.3 [M+H]⁺

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.9 (br s, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.57 (br t, 2H), 4.38 (br m, 1H), 3.54 (br t, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.52 (s, 6H).

Ejemplo 25

[4-(5-Piridin-4-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



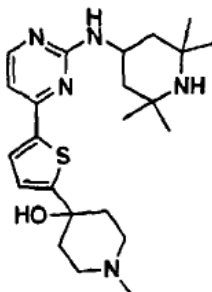
- 20 Se disolvieron [4-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (Etapa C de Ejemplo 5, 100 mg, 0.253 mmol), 4-trimetilestannilpiridina (186 mg, 0.506 mol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (18 mg, 0.025 mmol) en xileno (5 ml) y se calentó a 120 °C, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 1N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como cristales de color amarillo. Rendimiento: 23 mg (23%)

- 25 MS (ESI): 394 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.65 (d, 2H), 8.31 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.14 (br d, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.05 (br t, 2H).

Ejemplo 26

1-Metil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-piperidin-4-ol



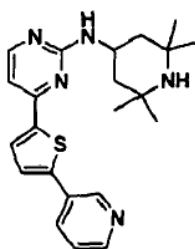
5 La [4-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (Etapa C del Ejemplo 5, 198 mg, 0.5 mmol) se disolvió en THF (10 ml), se enfrió a -78 °C y se trató con nBuLi (1.6M en hexano, 0.94 ml, 1.5 mmol), durante 15 minutos. Se adicionó rápidamente N-metil-4-piperidona (231 µl, 2 mmol) en THF (0.2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78 °C, a continuación se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros, el cual se
10 cristalizó a partir de éter. Rendimiento: 40 mg (19%).

MS (EI): 429 [M]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.23 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.90 (d, 1H, NH), 4.40 (m, 1H), 2.73 (br d, 2H), 2.48 (br t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (dt, 2H), 2.10 (dd, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.48 (br s, 1H, NH), 1.36 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.00 (t, 2H).

Ejemplo 27

[4-(Piridin-3-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



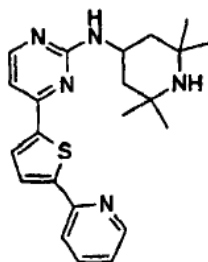
El compuesto del título se preparó como se describe, en el Ejemplo 25, utilizando [4-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (Etapa C de Ejemplo 5) y 3-tributylestannilpiridina. Rendimiento: 38%.

20 MS (ESI): 394 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.95 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.13 (br d, 2H), 1.55 (br s, 1H, NH), 1.39 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.03 (br t, 2H).

Ejemplo 28

25 [4-(5-Piridin-2-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



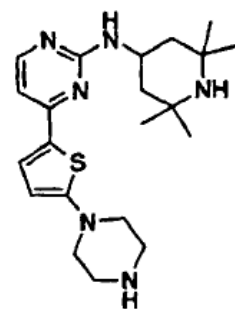
El compuesto del título se preparó como se describe, en el Ejemplo 25, utilizando [4-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (Etapa C de Ejemplo 5) y 3-tributylestannilpiridina. Rendimiento: 13%.

MS (ESI): 394 [M+H]⁺

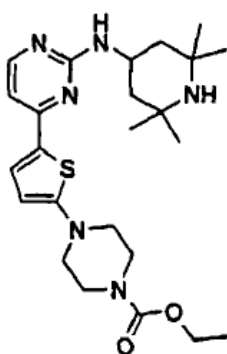
- 5 ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.62 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.15 (dd, 2H), 1.60 (br s 1H), 1.41 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.04 (br t, 2H).

Ejemplo 29

[4-(5-Piperazin-4-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



- 10 Etapa A: éster etílico del ácido 4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-piperazina-1-carboxílico



- 15 La [4-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (Etapa C de Ejemplo 5, 198 mg, 0.5 mmol), NaOtBu (53 mg, 0.55 mmol), R-(+)-BINAP (6.2 mg, 0.01 mmol), Pd(OAc)₂ (6.2 mg, 0.027 mol) y Netoxicarbonilpiperazina (158 mg, 1.0 mmol) se sometieron a reflujo en 1,4-dioxano, durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se purificaron mediante cromatografía en silicagel (TBME/MeOH/amoníaco: 98/1.8/0.2 a 95/4.5/0.5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 120 mg (50%).

- 20 Etapa B: [4-(5-Piperazin-4-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

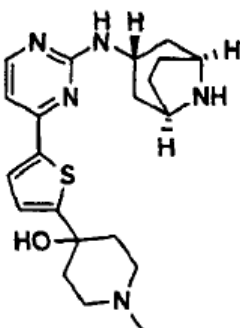
El éster etílico del ácido 4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-piperazina-1-carboxílico (120 mg, 0.25 mmol) en cloroformo (5 ml) se trató con Me₃Sil (0.34 ml, 2.5 mmol) a 60 °C, durante 4 horas. Se adicionó HCl 6N en propanol (5 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 2N y se extrajo 5 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se purificaron mediante cromatografía en silicagel (TBME/MeOH/amoníaco: 95/4.5/0/5 a 80/18/2) para proporcionar el compuesto del título como cristales de color amarillo. Rendimiento: 20 mg (20%).

MS (ESI): 401 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.12 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.85 (d, 1 H), 4.43 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.15 (dd, 2H), 1.61 (br s 1H), 1.40 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.03 (br t, 2H).

Ejemplo 30

4-(5-{2-[(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)exo-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-1-metil-piperidin-4-ol



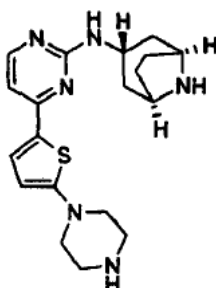
El 5-bromo-2-[(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)exo-amino]-pirimidin-4-il]-tiofen (preparado de forma análoga al Método E, utilizando 4-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina, (5-bromo-tiofen-2-il)-tributil-estannano y tert-butil éster del ácido (1R,5S)-3-amino-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (WO 99/36424)), (183 mg, 0.5 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78°C y se trató con nBuLi (1.6M en hexano, 0.94 ml, 1.5 mmol), durante 15 minutos. Se adicionó N-metil-4-piperidona (231 µl, 2 mmol) en THF (0.2 ml) en 10 minutos y la mezcla resultante se agita durante 15 minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo 4 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se purificaron mediante cromatografía en silicagel (TBME/MeOH/amoníaco: 80/18/2 a 60/36/4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color parduzco. Rendimiento: 80 mg (40%).

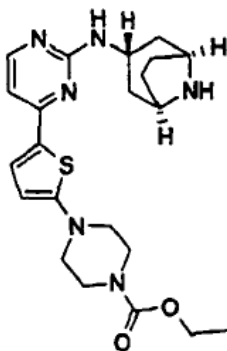
MS (ESI): 400 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.20 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.13 (br d, 1H, NH), 4.84 (br s, 1H, OH), 4.23 (m, 1H), 3.48 (br s, 2H), 2.88 (br s, 1H, NH), 2.41-2.58 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.71-2.07 (m, 10H), 1.51 (br t, 2H).

Ejemplo 31

8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-[4-(5-piperazin-1-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-exo-amina



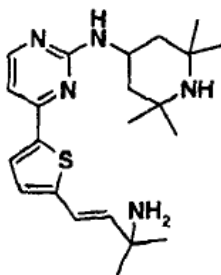
Etapa A: 8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-[4-(5-(4-etoxicarbonil)piperazin-1-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-exo-amina

El 5-bromo-2-[(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)exo-amino]-pirimidin-4-il]-tiofen (preparado como se describe en el Ejemplo 30) (183 mg, 0.5 mmol), N-etoxicarbonilpiperazina (158 mg, 0.55 mmol), Pd(OAc)₂ (6.2 mg, 0.027 mmol), R-(+)-BINAP (6.2 mg, 0.01 mmol) y NaOtBu (53 mg, 0.55 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano y se calentó a 110 °C, durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se purificaron mediante cromatografía en silicagel (TBME/MeOH/amoníaco: 90/9/1 a 80/18/2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color parduzco. Rendimiento: 20 mg (9%).

Etapa B: 8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-[4-(5-piperazin-1-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-exo-amina

La 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-[4-(5-(4-etoxicarbonil)piperazin-1-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-exo-amina (20 mg, 0.04 mmol) se disolvió en cloroformo (0.4 ml) y se trató con Me₃SiI (0.4 ml) a 60 °C, durante 5 horas. Se adicionó HCl 6M en propanol (4 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 2N y se extrajo 5 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como cristales de color amarillo. Rendimiento: 5 mg (15%).

MS (ESI): 371 [M+H]⁺

Ejemplo 32{4-[5-((E)-3-Amino-3-metil-but-1-enil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

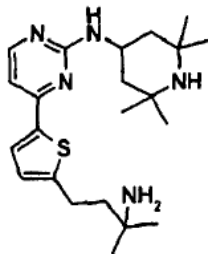
Una solución de {4-[5-(3-Amino-3-metil-but-1-inil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (Ejemplo 5, 100 mg, 0.252 mmol) en 10 ml de THF y LAH (1M en THF, 0.25 ml, 0.25 mmol) se sometió a reflujo, durante 3 horas, se vertió en agua y se extrajo 3 veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se purificaron mediante cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 90/10/1 a 85/15/2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 20 mg (20%).

MS (ESI): 400 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.23 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.28(d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.42 (m, 1H), 2.11 (br d, 2H), 1.52 (br s, 3H, NH₂/NH), 1.40 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.05 (br t, 2H).

Ejemplo 33

{4-[5-(3-Amino-3-metil-but-1-iril)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



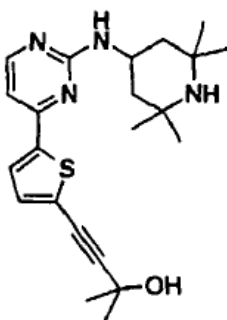
- 5 La {4-[5-(3-amino-3-metil-but-1-iril)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (Ejemplo 5, 100 mg, 0.252 mmol) en MeOH (100 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (10%, 50 mg) a 1 atm, durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 95/5/1 a 90/10/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro, el cual se cristalizó a partir de éter. Rendimiento: 20 mg (20%).

MS (ESI): 402 [M+H]⁺

- 10 ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.21 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.87 (d, 1H, NH), 4.40 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.12 (br d, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.52 (br s, 3H, NH₂/NH), 1.39 (s, 6H), 1.20 (s, 12H), 1.03 (br t, 2H).

Ejemplo 34

2-Metil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-but-3-in-2-ol



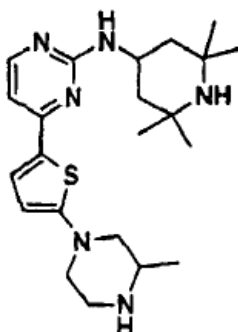
- 15 {4-[5-Bromotiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, descrita en el Ejemplo 5, (300 mg, 0.76 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (18 mg, 0.025 mmol), 2-metil-but-3-in-2-ol (0.3 ml, 2.53 mmol) y CuI (15 mg) se disolvieron en trietilamina (25 ml) y se sometieron a reflujo, durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó, se recogió en agua y se extrajo 3 veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se purificaron mediante cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 95/5/1 a 90/10/1) para proporcionar el compuesto del título como sólido de color blanco, el cual se cristalizó como sal HCl a partir de EtOH/HCl. Rendimiento: 150 mg (32%).
- 20

MS (ESI): 399 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.98 (br s 1H, NH), 8.37 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.05 (br d, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.48 (s, 12H), 1.42 (s, 6H).

Ejemplo 35

{4-[5-(3-RS-Metil-piperazin-1-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



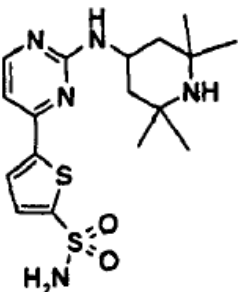
La {4-[5-bromotiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, (Etapa C del Ejemplo 5, 395 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg), R-(+)-BINAP (20 mg), 2-metilpiperazina (500 mg, 5 mmol) y NaOtBu (400 mg, 4 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (6 ml) y se sometieron a reflujo, durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un lecho de silicagel (TBME/MeOH/amoniaco: 90/10/1) y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como cristales de color amarillo. Rendimiento: 10 mg (2%).

MS (ESI): 415 [M+H]⁺

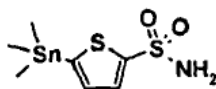
¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.12 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.88 (br d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.48 (br d, 2H), 2.90-3.17 (m, 5H), 2.59 (br t, 1H), 2.13 (br d, 2H), 1.41-1.79 (m, 14H), 1.18 (d, 3H).

Ejemplo 36

Amida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2- sulfónico



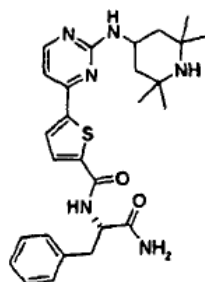
Etapa A: amida del ácido 5-trimetilestannanil-tiofeno-2-sulfónico



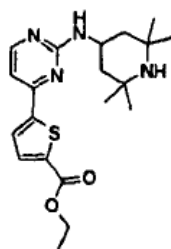
A una suspensión desgasificada de amida del ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico (500 mg, 2.07 mmol) en 10 ml de tolueno se le adicionaron bis(dibencilidenoacetona)paladio (47 mg, 0.083 mmol), trifenilfosfina (87 mg, 0.33 mmol) y hexametildiestannano (812 mg, 2.48 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía de sílica gel (ciclohexano/EtOAc: 2/1). Rendimiento: 190 mg (28%).

Ejemplo 37

((S)-1-carbamoil-2-feniletil)-amida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



Etapa A: éster etílico del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico

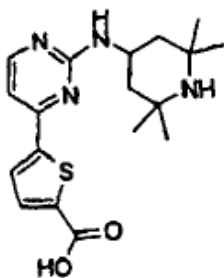


- 5 Se hicieron reaccionar el éster del ácido tiofeno-2-carboxílico (5.0 g, 32.0 mmol), LDA (1.6M en THF, 22.0 ml, 35 mmol), trimetilborato (6.65 g, 64 mmol) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (8.33 g, 31.0 mmol), siguiendo el procedimiento dado en la Etapa C del Ejemplo 3, para proporcionar 4.93 g (12.7 mmol, 41%) del producto como un sólido de color amarillo pálido.

MS (ESI): 389 [M+H]⁺

- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.38 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.28 (br s, 6H), 1.08-1.25 (m, 2H), 1.07 (s, 6H).

Etapa B: ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



- 15 El éster etílico del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico (4.90 g, 12.6 mmol) se disolvió en metanol (50 ml). Después de la adición de hidróxido de sodio (31 ml de una solución al 40%) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó utilizando HCl 1N y el producto se recolectó por filtración (4.50 g, 12.5 mmol).

MS (ESI): 361 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 120°C) δ (ppm): 8.29 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 4.30-4.41 (m, 1H), 1.94 (dd, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.21 (dd, 2H), 1.14 (s, 6H).

- 20 Etapa C: ((S)-1-carbamoil-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico

El ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0.28 mmol) y la fenilalaninamida (50.1 mg, 0.31 mmol) se disolvieron en 5ml de dimetilformamida. Después de la adición de diisopropil etilamina (48 µl, 0.28 mmol) y HATU (105 mg, 0.28 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con NaHCO₃, agua y salmuera. El producto en bruto adicionalmente se purificó mediante HPLC para proporcionar 84 mg (0.166 mmol, 60%) del producto puro.

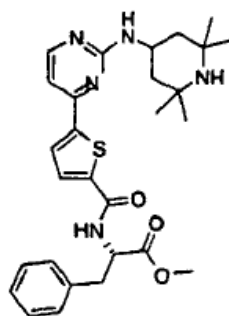
MS (ESI): 507 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 120 °C) δ (ppm): 8.37 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.16-7.38 (m, 5H), 7.07 (d, 1H), 6.88 (br s, 2H), 4.67-4.75 (m, 1H), 4.30-4.47 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.60-1.7 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.46 (s, 6H).

Los siguientes compuestos (Ejemplo 38 al Ejemplo 43c) se prepararon análogamente a la Etapa C del Ejemplo 37, utilizando el ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico y las aminas apropiadas.

Ejemplo 38

Éster metílico del ácido (S)-3-fenil-2-({5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propiónico

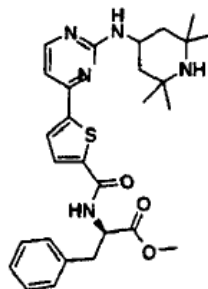


MS (ESI): 522 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.05 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.20-7.35 (m, 6H), 7.16 (d, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.20 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 1.90-2.06 (m, 4H), 1.46 (br s, 6H), 1.32 (br s, 6H).

Ejemplo 39

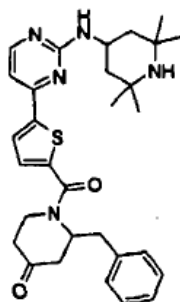
Éster metílico del ácido (R)-3-fenil-2-({5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propiónico



Los datos espectroscópicos son idénticos a los enantiómeros dados en el Ejemplo 38.

Ejemplo 40

2-Bencil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-piperidin-4-ona

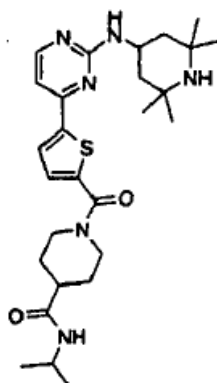


MS (ESI): 532 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.33 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.15-7.31 (m, 8H), 7.10 (d, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.63-2.74 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.26 (br s, 6H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

Ejemplo 41

Isopropilamida del ácido 1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-piperidina-4-carboxílico

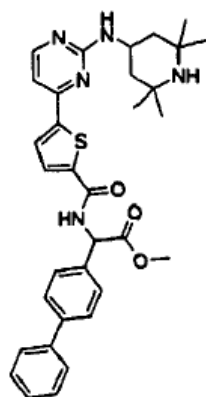


10 MS (ESI): 513 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.24 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.20-4.34 (m, 4H), 3.84 (sept, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 1H), 1.72-1.88 (m, 4H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.28 (br s, 6H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.06 (d, 6H), 1.06 (s, 6H).

Ejemplo 42

15 Éster metílico del ácido bifenil-4-il-({5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-acético

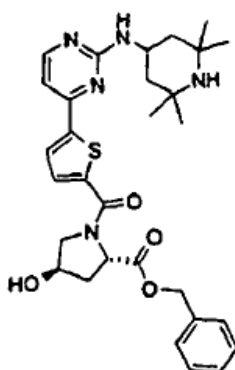


MS (ESI): 584 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.48 (br s, 1H), 9.42 (d, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.45 (s, 6H).

Ejemplo 43a

Éster bencílico del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-pirrolidina-2-carboxílico

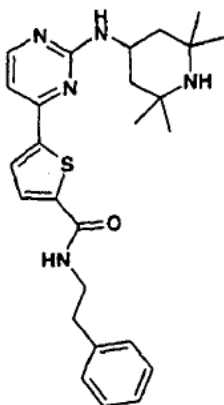


MS (ESI): 564 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.39 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.23 (d, 1H), 5.11-5.30 (m, 4H), 4.64 (t, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.04 (dd, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.40 (s, 6H).

Ejemplo 43b

Fenetil-amida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico

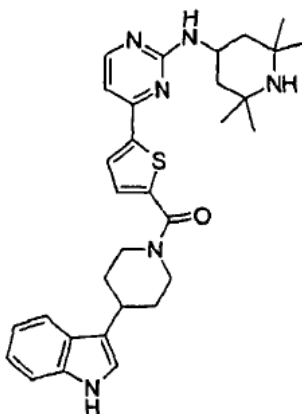


MS (ESI⁺): 464 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.71 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.46-7.20 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 3.48 (q, 2H), 2.87 (t, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.25-1.08 (m, 3H), 1.06 (s, 6H).

5 Ejemplo 43c

[4-(1H-Indol-3-il)-piperidin-1-il]-[5-[2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-metanona

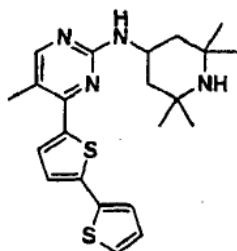


MS (ESI⁺): 543 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 10.85 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20-6.96 (m, 5H), 4.47-4.22 (m, 3H), 3.28-3.12 (m, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.86-1.64 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.20-1.07 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 44

(4-[2,2']Bitiofenil-5-il-5-metil-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



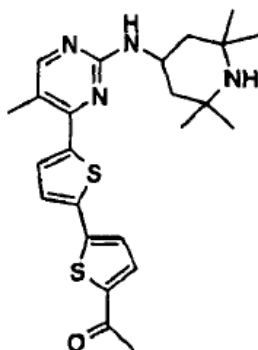
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método A, a partir de la [2,2']bitiofenil, 2,4-dicloro-5-metilpirimidina y 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

MS (ESI): 413 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35 (br d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.58 (dd, 2H), 1.08 (br s, 6H), 1.04 (br s, 6H), 0.74 (t, 2H).

Ejemplo 45

1-{5'-[5-Metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-etanona



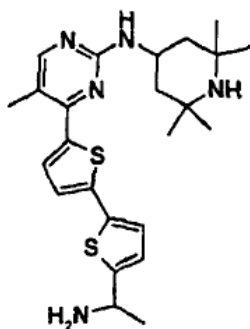
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método A, a partir de la 1-[2,2']bitiofenil-5-il-etanona, 2,4-dicloro-5-metilpirimidina y 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

MS (ESI): 455 [M+H]⁺

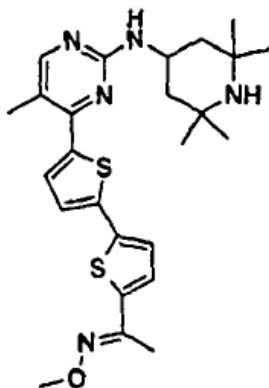
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.20 (br s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (br t, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.21 (br t, 2H), 1.07 (br s, 12H).

Ejemplo 46

4-[5'-(1-Amino-etil)-[2,2']bitiofenil-5-il]-5-metil-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



Etap a: 1-{5'-[5'-metil]-2(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il}-[2,2']bitiofenil-5-il}-etanona.Ometil-
oxima



Se adicionó O-Metilhidroxilamina clorhidrato (122mg, 1.5mmol) a 1-{5'-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-etanona, Ejemplo 45, (102 mg, 0.22 mmol) en MeOH (25 mL) y la reacción se calentó a 80 °C, durante 3 horas, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó NaOH 2N y la solución se evaporó bajo presión reducida. Se adicionó agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se evaporó bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (1% amoníaco, 5-15% de MeOH en EtOAc) para proporcionar la 1-{5'-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-etanona.O-metil-oxima. Rendimiento: 97 mg (91%).

Etapas B: {4-[5'-(1-Amino-etil)-[2,2']bitiofenil-5-il]-5-metil-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

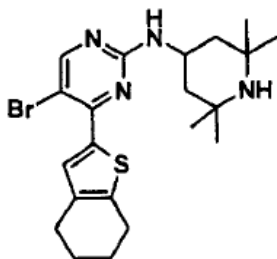
Se adicionó gota a gota borano (1M en THF, 0.18 mL, 0.18 mmol) a una solución de 1-{5'-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-etanona.O-metil-oxima (43 mg, 0.09 mmol) en THF (2 mL). La reacción se calentó a 80 °C, durante 18 horas. Se adicionó otra porción de borano (0.18 mL, 0.18 mmol) y se continuó el calentamiento, durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se adicionó gota a gota una mezcla de HCL 1N (2 mL) e isopropanol (2 mL) y la mezcla se calentó a 85 °C, durante 4 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se adicionó agua al residuo y el pH se ajustó a 12 con NaOH 1N. La mezcla se extrajo con DCM y el extracto orgánico se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (1% amoníaco, 9% de MeOH en DCM) para proporcionar la {4-[5'-(1-Amino-etil)-[2,2']bitiofenil-5-il]-5-metil-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina. Rendimiento: 39 mg (95%).

MS (ESI): 456 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.20 (br s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (br m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (br m, 2H), 1.35 (br s, 6H), 1.31 (br m, 2H), 1.22 (br s, 6H).

Ejemplo 47

[5-Bromo-4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



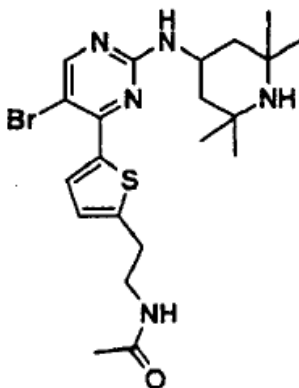
El compuesto del Ejemplo 96 (83 mg, 0.23 mmol) se disolvió en 3 mL de ácido acético/agua 1/1 y se enfrió a 0 °C y se adicionaron gota a gota 12 µL (0.23 mmol) de bromo disuelto en 2 mL de ácido acético/agua 1/1. Esta mezcla se agitó, durante 1 hora a 0 °C y continuación se vertió en 20 mL agua, el pH se ajustó a 14 mediante la adición de NaOH 2N y posteriormente se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 70 mg (70%).

MS (ESI): 449 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 1NH), 4.30-4.15 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 6H), 1.35-1.00 (m, 14H).

Ejemplo 48

5 N-(2-{5-[5-Bromo-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-ilamino]-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-acetamida



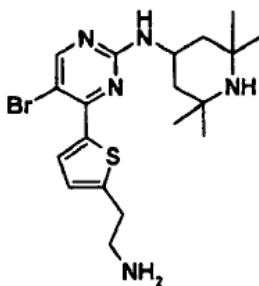
El compuesto del Ejemplo 101 fue bromado análogamente al Ejemplo 47

MS (ESI): 480 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.00 (m, 1NH), 7.35 (m, 1NH), 7.00 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 5H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 49

{4-[5-(2-Amino-etil)-tiofen-2-il]-5-bromo-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



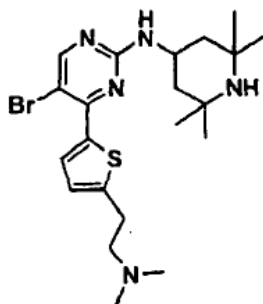
El compuesto del Ejemplo 95 fue bromado análogamente al Ejemplo 47

15 MS (ESI): 438.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.35 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 50

{5-Bromo-4-[5-(2-dimetilamino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



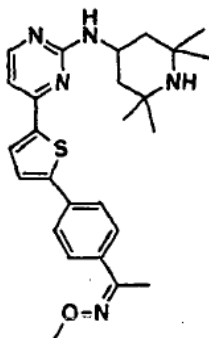
El compuesto del Ejemplo 102 fue bromado análogamente al Ejemplo 47

MS (EI): 467 [M⁺]

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.45 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 4H), 2.80 (m, 6H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 14H).

Ejemplo 51

1-(4-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-etanona O-metil-oxima



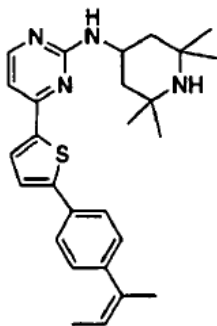
10 El compuesto del Ejemplo 103 (421 mg, 0.97 mmol) se disolvió en 5 ml de MeOH, a continuación se le adicionó O-metilhidroxilamina clorhidrato (174 mg, 2.1 mmol). Esta mezcla se sometió a reflujo, durante 3 horas y luego se evaporó. El residuo se disolvió en 50 ml agua y se basificó con solución de NaOH 2N y posteriormente se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 426 mg (95 %).

MS (ESI): 464.5 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.65-6.60 (m, 1NH), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 52

(4-{5-[4-((Z)-1-Metil-propenil)-fenil]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



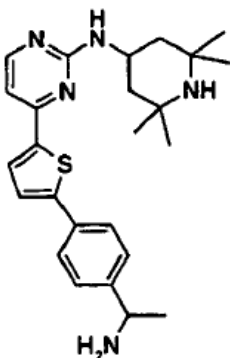
5 Bromuro de etiltrifenilfosfonio + amida de sodio (0.5 g, 1.2 mmol) se suspendió en 2 ml de THF y se adicionaron 130 mg (0.3 mmol) del compuesto del Ejemplo 103. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas y a continuación se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y posteriormente se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 95/5/0.5). Rendimiento: 68 mg (50 %).

MS (ESI): 447 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.80 (d, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.25-1.10 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

10 Ejemplo 53

(4-{5-[4-(1-Amino-etil)-fenil]-tiofen-2-il}-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



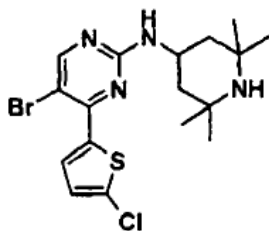
15 El compuesto del Ejemplo 51 (366 mg, 0.79 mmol) se disolvió en 20 ml THF y 0.35 ml de LAH (suspensión ~2.3 M en THF) se adicionó gota a gota a temperatura ambiente. Después de lo cual, esta mezcla se agitó, durante 2 horas a 60 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se adicionaron 40 ml de solución saturada de sulfato de sodio y se agita durante 15 minutos. El compuesto del título se aisló mediante extracción con EtOAc y se purificó mediante cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 95/5/0.5). Rendimiento: 160 mg (47 %).

MS (ESI): 436 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 9H), 1.55 (s, 6H).

Ejemplo 54

[5-Bromo-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



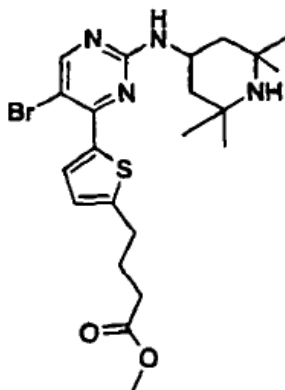
El compuesto del Ejemplo 105 fue bromado análogamente al Ejemplo 47

MS (ESI): 431 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.45 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 55

Éster metílico del ácido 4-{5-[5-bromo-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butírico



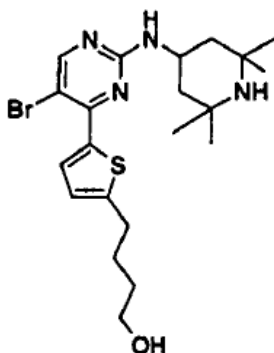
El compuesto del Ejemplo 106 fue bromado análogamente al Ejemplo 47.

MS (ESI): 497 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 1.95-1.75 (m, 4H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 56

4-{5-[5-Bromo-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-1-ol



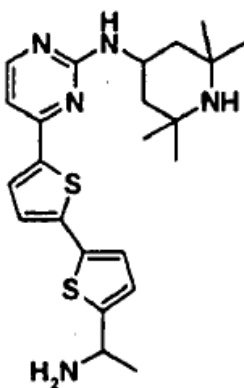
El compuesto del Ejemplo 116 fue bromado análogamente al Ejemplo 47

MS (ESI): 467 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.60-6.55 (m, 1NH), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1OH), 3.50-3.45 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (q, 2H), 1.60-1.50 (q, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

Ejemplo 57

[4-[5'-(1-Amino-etil)-[2,2']bitiofenil-5-il]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



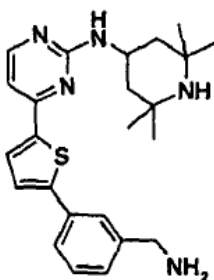
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 112, mediante la formación de O-metiloxima seguido por la reducción de LAH análogamente al Ejemplo 51 y Ejemplo 53.

MS (ESI): 443 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 5H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 58

[4-[5-(3-Aminometil-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



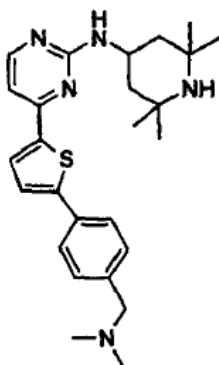
El compuesto del Ejemplo 119 fue reducido análogamente al Ejemplo 1621

MS (ESI): 422 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).

Ejemplo 59

{4-[5-(4-Dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



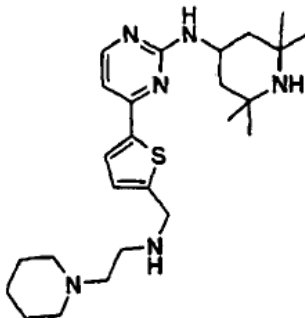
El compuesto del Ejemplo 133 (64 mg, 0.15 mmol) se disolvió en 3 ml de MeOH/ácido acético (93/7), a continuación se adicionaron 9 mg (0.3 mmol) de solución de formaldehído al 37%, seguido por 22 mg (0.3 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. Después de lo cual, se adicionaron 2 ml de ácido clorhídrico 2N y se agitó 20 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de NaOH al 40% para basificar la solución, el compuesto del título se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 95/5/0.5). Rendimiento: 56 mg (80 %).

MS (ESI): 450.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 60

(4-[5-[(2-Piperidin-1-il-etilamino)-metil]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



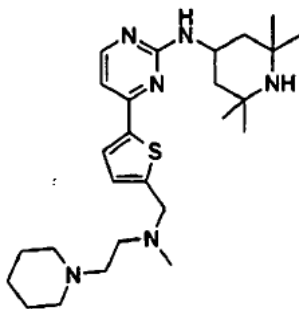
El reactivo Dess-Martin (16.3 g, 37 mmol) se suspendió en 100 ml de DCM y a temperatura ambiente el compuesto del Ejemplo 114 suspendido en 100 ml de DCM se adicionó rápidamente. La agitación se continuó, durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se vertió en hielo/150 ml de solución 1N de bicarbonato de sodio/150 ml de solución al 10% de bisulfato de sodio. La solución se basificó con NaOH al 40% y se extrajo con DCM. El aldehído en bruto se utilizó directamente junto con 1-(2-Aminoetil)-piperidina, durante la etapa de aminación reductora análoga al procedimiento utilizado en el Ejemplo 59. Rendimiento: 62%.

MS (ESI): 457 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 8H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 61

[4-(5-[[Metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-metil]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



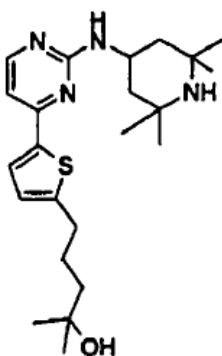
El compuesto del Ejemplo 60 fue N-metilado utilizando un protocolo análogo al Ejemplo 59.

MS (ESI): 471 [M+H]⁺

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.50-4.35 (m, 3H), 3.50 (m, 4H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 8H), 1.55 (s, 6H).

Ejemplo 62

2-Metil-5-{5-(2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il}-pentan-2-ol



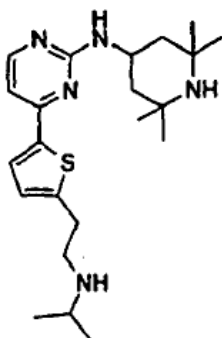
10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa A del Método A, iniciando con el compuesto del Ejemplo 106.

MS (ESI): 417 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.30 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.85-2.80 (t, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.75-1.40 (m, 18H), 1.05 (s, 6H).

15 Ejemplo 63

{4-[5-(2-Isopropilamino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



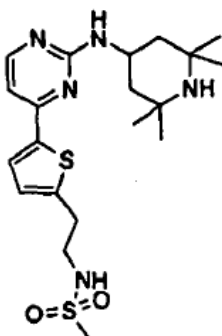
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 96 mediante la aminación reductora análoga al Ejemplo 59.

MS (ESI): 402 [M+H]⁺

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.35 (d, 6H).

Ejemplo 64

N-(2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-metanosulfonamida



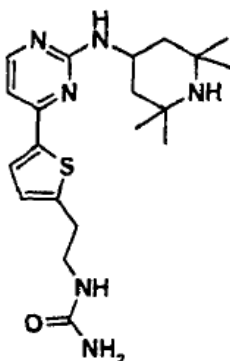
10 El compuesto del Ejemplo 95 (90 mg, 0.25 mmol) se disolvió en 10 ml de THF y se adicionaron 0.2 ml de trietilamina y 22 µl (0.28 mmol) de metanosulfocloruro. Esta mezcla se agitó, durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de lo cual la solución se diluyó con 100 ml agua y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoniaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 60 mg (55 %).

MS (ESI): 438 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.30 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 65

(2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-urea



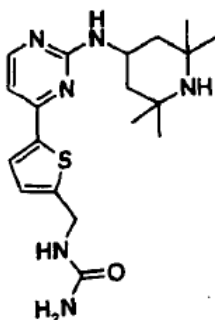
5 El compuesto del Ejemplo 95 (90 mg, 0.25 mmol) se disolvió en 10 ml agua y se adicionaron 0.5 ml de ácido clorhídrico 1N y 32 mg (0.5 mmol) de cianato de sodio. Esta mezcla se agitó a 50 °C, durante 16 horas. Después de lo cual la solución se basificó con NaOH al 40% y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 70 mg (70 %).

MS (ESI): 403 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.35 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 66

10 {5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-urea



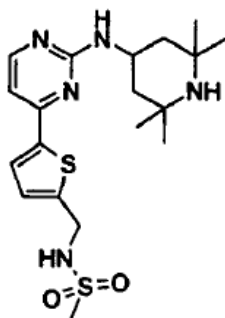
El compuesto del título se preparó iniciando con el compuesto del Ejemplo 132, utilizando un procedimiento análogo como en el Ejemplo 65.

MS (ESI): 389 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.05-7.00 (m, 1NH+2H), 6.55-6.50 (m, 1NH), 5.65-5.55 (m, 2NH), 4.35 (d, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 67

N-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-metanosulfonamida



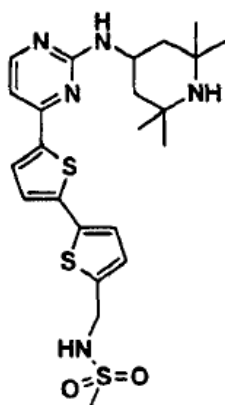
El compuesto del título se preparó iniciando con el compuesto del Ejemplo 132 utilizando un procedimiento análogo como en el Ejemplo 64.

MS (ESI): 424 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.25 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 68

N-{5'-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-ilmetil}-metanosulfonamida



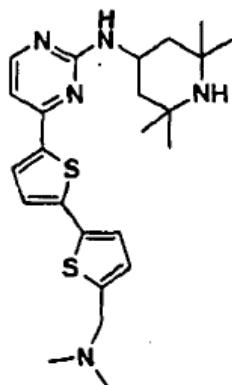
- 10 El compuesto del título se preparó iniciando con el compuesto del Ejemplo 68 utilizando un procedimiento análogo como en el Ejemplo 64.

MS (ESI): 506 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (t, 1NH), 7.45 (m, 1H), 7.30 (m 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 14H).

- 15 **Ejemplo 69**

[4-(5'-Dimetilaminometil-[2,2']bitiofenil-5-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



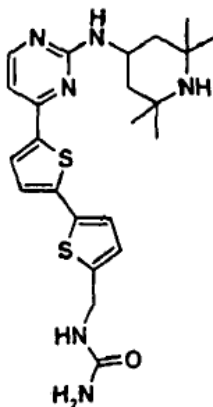
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 68, mediante la aminación reductora análoga al Ejemplo 59.

MS (ESI): 456 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 2.75 (m, 6H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 70

{5'-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-ilmetil}-urea



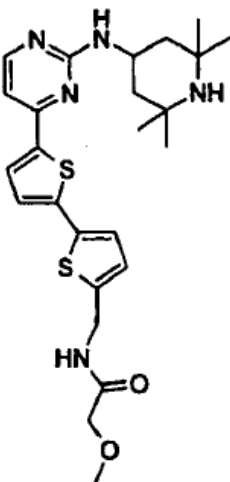
El compuesto del título se preparó iniciando con el compuesto del Ejemplo 68, utilizando un procedimiento análogo como en el Ejemplo 65.

MS (ESI): 471 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.35-4.20 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 71

2-Metoxi-N-{5'-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-ilmetil}-acetamida



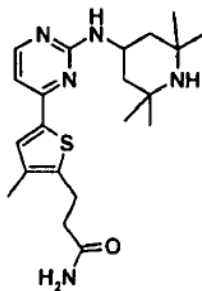
El compuesto del Ejemplo 68 (133 mg, 0.31 mmol) se disolvió en 7 ml de THF y 0.2 ml de trietilamina y se adicionaron 37 mg (0.35 mmol) de metoxiacetilcloruro. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 3 horas. Después de lo cual, la solución se evaporó y el producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 95/5/0.5). Rendimiento: 137 mg (88 %).

MS (ESI): 500 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.55 (t, 1NH), 8.35 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.70-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 72

3-{3-Metil-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propionamida



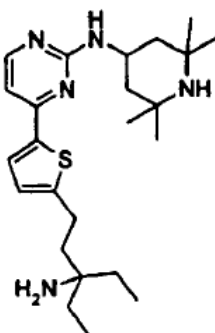
El compuesto del Ejemplo 140 se saponificó análogamente a la Etapa B del Ejemplo 37. 180 mg (0.41 mmol) de este derivado ácido se suspendieron en 12 ml de THF y se adicionaron 0.17 ml de trietilamina. La mezcla se enfrió a -10 °C y se adicionaron 56 mg (0.41 mmol) cloroformiato de isobutilo. Después de agitar, durante 15 minutos a -10 °C, se adicionaron gota a gota 0.12 ml de amoníaco al 25% en 5 ml de THF a -10 °C y se continuó la agitación, durante 30 minutos a -10 °C. Después de lo cual, esta mezcla se vertió en 100 ml agua y se adicionó NaOH al 40% para alcanzar un pH~13-14. El compuesto del título se aisló mediante extracción con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 118 mg (72 %).

MS (ESI): 402 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35-8.30 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1CONH), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1CONH), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 14H).

Ejemplo 73

[4-[5-(3-Amino-3-etil-pentil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



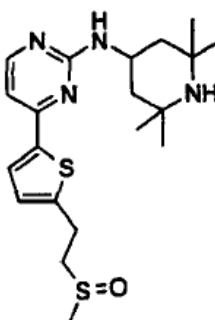
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 79a.

MS (ESI): $[M+H]^+$

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.25 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 12H), 1.05 (s, 6H), 0.80 (t, 6H).

Ejemplo 74

{4-[5-(2-Metanosulfinil-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



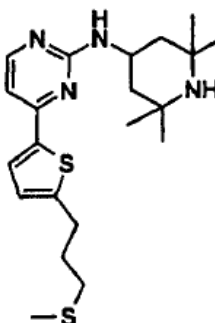
El compuesto del título se preparó de manera análoga a las Etapas A a D del Ejemplo 76.

10 MS (ESI): 407 $[M+H]^+$

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.30 (t, 2H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 75

{4-[5-(3-Metilsulfanil-propil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



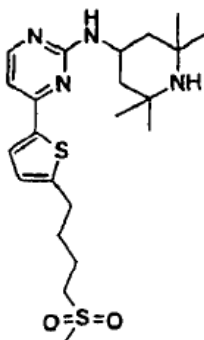
El compuesto del título se preparó de manera análoga a las Etapas A a C del Ejemplo 76.

MS (ESI): 405 [M+H]⁺

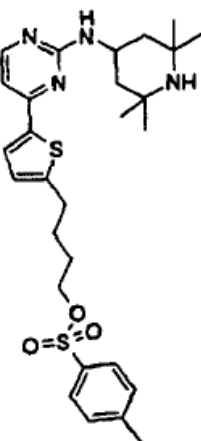
¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 14H).

5 Ejemplo 76

{4-[5-(4-Metanosulfonil-butil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

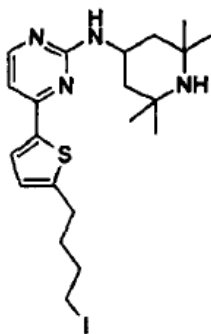


Etapa A: Ácido tolueno-4- sulfónico-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidinil-4-il]-tiofen-2-il}-butilester



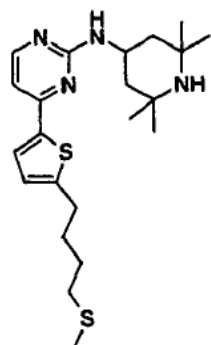
- 10 El compuesto del Ejemplo 116 (4.0 g, 10.3 mmol) se disolvió en 80 ml de DCM y se adicionaron 2.6 ml de trietilamina y 5.6 g (29.3 mmol) de 4-toluolsulfocloruro. Esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de lo cual, se adicionaron 300 ml de agua y la mezcla se extrajo con DCM. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 3.0 g (54%).

Etapa B: {4-[5-(4-yodo-butil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina.



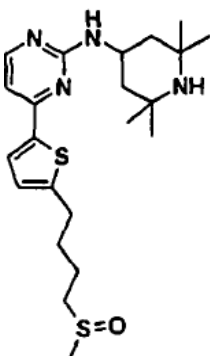
El compuesto de la Etapa A (2.8 g, 5.1 mmol) se disolvió en 70 ml de acetona y se adicionaron 1.2 g (7.8 mmol) de yoduro de sodio. Esta mezcla se sometió a reflujo, durante 16 horas. Después de lo cual, la mezcla se evaporó y el derivado yoduro en bruto se utilizó sin una purificación adicional.

5 Etapa C: {4-[5-(4-Metilsulfanil-butil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina.



10 El compuesto en bruto de la Etapa B (1.4 g, 2.8 mmol) se disolvió en 10 ml de MeOH y se adicionaron 0.4 g (5.6 mmol) de tiometilato de sodio. Esta mezcla se sometió a reflujo, durante 7 horas. Después de la evaporación el compuesto del título se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoniaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 0.82 g (68%).

Etapa D: {4-[5-(Metanosulfinil-butil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



15 El compuesto de la Etapa C (650 mg, 1.55 mmol) se disolvió en 5 ml de TFA y 3 ml de DCM. A temperatura ambiente se adicionaron 79 mg (2.3 mmol) de hidroperóxido al 30%. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. Después de lo cual, se adicionaron 10 ml de solución al 10% de bisulfato de sodio y se continuó la agitación, durante 15 minutos. La solución se basificó con NaOH al 40% y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoniaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 0.35 g (50 %).

Etapa E: {4-[5-(4-Metanosulfonil-butil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

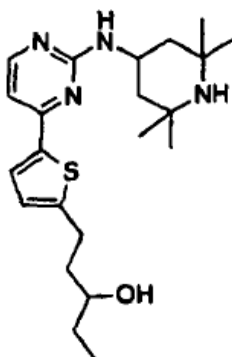
5 El compuesto de la Etapa D (192 mg, 0.43 mmol) se disolvió en 5 ml de TFA y 3 ml de DCM. A temperatura ambiente, se adicionaron 22 mg (0.64 mmol) de hidroperóxido al 30%. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 4 horas. Después de lo cual, se adicionaron 10 ml de solución al 10% de bisulfato de sodio y se continuó la agitación, durante 15 minutos. La solución se basificó con NaOH al 40% y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 75 mg (37 %).

MS (ESI): 451 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 16 H).

10 Ejemplo 77

1-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-3-ol



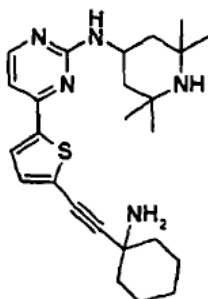
El compuesto del título se produce, mediante la reducción del compuesto a partir del Ejemplo 144 análogo al Ejemplo 53.

15 MS (ESI): 403 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H), 0.85 (t, 3H).

Ejemplo 78

{4-[5-(1-Amino-ciclohexil-etinil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



20

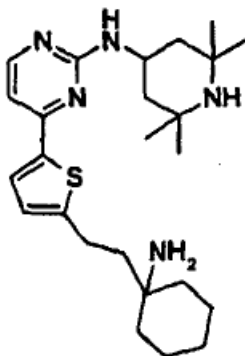
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento dado en el Ejemplo 5.

MS (ESI): 438 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.60-1.15 (m, 20H).

Ejemplo 79a

(4-{5-[2-(1-Amino-ciclohexil)-etil]-tiofen-2-il}-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



- 5 El compuesto del Ejemplo 78 (2.5 g, 5.7 mmol) se disolvió en 200 ml de MeOH y se adicionaron 0.8 g de paladio sobre carbón al 10%. La hidrogenación se llevó a cabo a temperatura ambiente y una presión de hidrógeno de 1 bar, durante 8 horas. Después de lo cual, la mezcla se filtró a través de Hyflo y se evaporó. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel

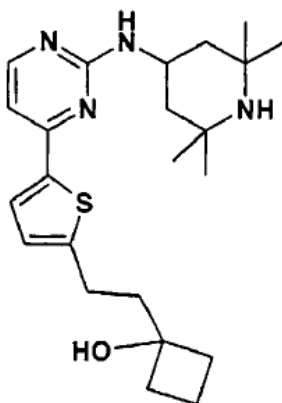
(DCM/MeOH/amoníaco: 85/15/1.5). Rendimiento: 1.6 g (64 %).

MS (ESI): 442 [M+H]⁺

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 8H), 1.35 (s, 6H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

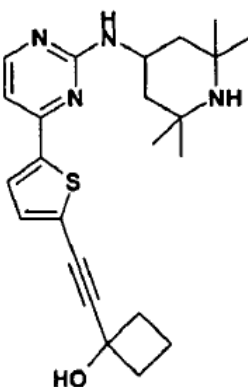
Ejemplo 79b

1-(2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-ciclobutanol



15

Etapas A: 1-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il-etil}-ciclobutanol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento dado en el Ejemplo 5.

Etapas B: 1-(2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-ciclobutanol

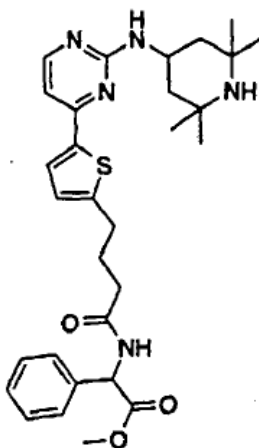
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 79a.

5 MS (ESI): 415 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35-8.30 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.00 (s, 1OH), 4.30-4.15 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 8H), 1.10-1.05 (m, 8H).

Ejemplo 80

10 Éster metílico del ácido fenil-(4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butirilamino)-acético



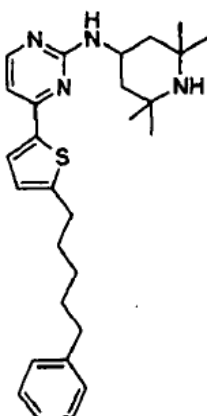
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa C del Ejemplo 37.

MS (ESI): 550 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 81

{4-[5-(5-fenil-pentil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



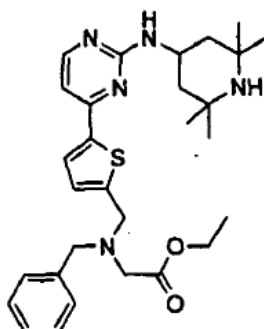
El compuesto del título se preparó de manera análoga a Ejemplo 73.

MS (ESI): 463 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 6H), 7.00 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.75-1.35 (m, 20H).

Ejemplo 82

Éster etílico del ácido (bencil-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-acético



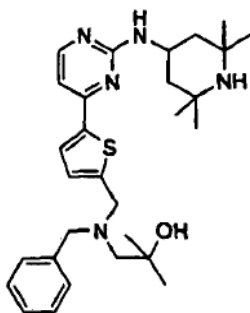
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 60.

MS (ESI): 522.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.45-7.15 (m, 7H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.75-1.45 (m, 14H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 83

1-(bencil-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-2-metil-propan-2-ol



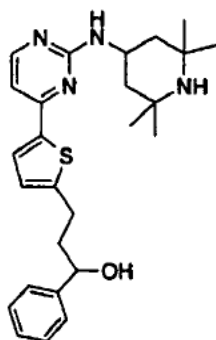
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa A del Método A, iniciando con el compuesto del Ejemplo 82.

MS (ESI): 508 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).

Ejemplo 84

1-Fenil-3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-1-ol



10

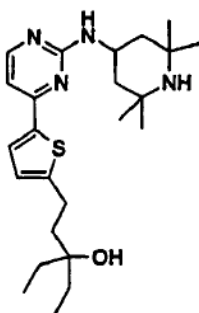
El compuesto del título se produce mediante la reducción del compuesto a partir del Ejemplo 145, análoga al Ejemplo 53.

MS (ESI): 451 [M+H]⁺

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.25 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.35 (d, 1OH), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 85

3-Etil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-3-ol



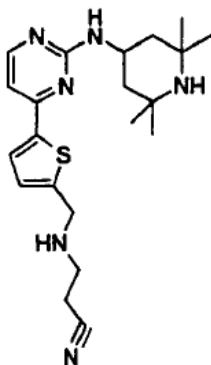
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 79a

MS (ESI): 431.4 $[M+H]^+$

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (qa, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.90 (t, 6H).

Ejemplo 86

3-({5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il)]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-propionitrilo



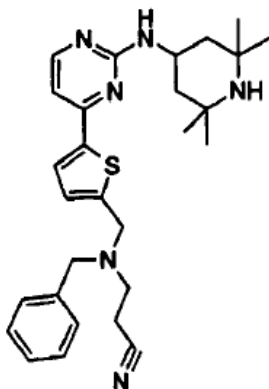
El compuesto del Ejemplo 132 (483 mg, 1.4 mmol) se disolvió en 25 ml de MeOH y se adicionaron 110 µl (1.7 mmol) de acrilonitrilo. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 24 horas. Después de la evaporación el producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 0.55 g (98 %).

MS (ESI): 399 $[M+H]^+$

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.70-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 87

3-(Bencil-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-propionitrilo



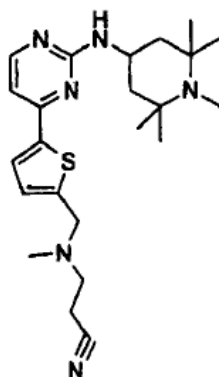
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 59, utilizando benzaldehído en lugar de formaldehído.

MS (ESI): 489 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 88

3-(Metil-{5-[2-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-propionitrilo



10

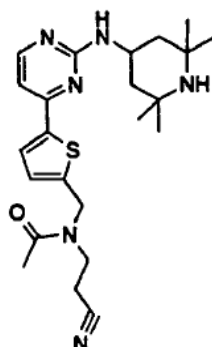
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 59.

MS (ESI): 427 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.20-1.95 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 12H).

- 15 **Ejemplo 89**

N-(2-Ciano-etil)-N-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-acetamida



El compuesto del Ejemplo 86 (119 mg, 0.3 mmol) se disolvió en 5 ml de THF y se adicionaron 0.5 ml de trietilamina y 36 μ l (0.33 mmol) de anhídrido acético. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 16 horas. Después de lo cual, la solución se diluyó con 100 ml agua y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoniaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 103 mg (78 %).

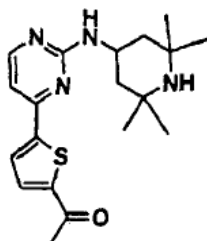
MS (ESI): 441 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Los siguientes compuestos (Ejemplo 90 a Ejemplo 145) se prepararon de forma análoga al Método C, a partir de los conocidos derivados de tiofeno apropiados y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina. Los grupos funcionales se protegieron antes de la formación de ácido borónico y se desprotegieron después del acoplamiento de Suzuki, utilizando los métodos estándar descritos en literatura.

Ejemplo 90

1-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etanona

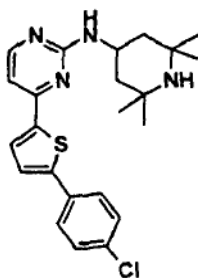


MS (EI): 343 [M-CH₃]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40-8.35 (m, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.30-7.25 (m, 1NH), 7.15 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 91

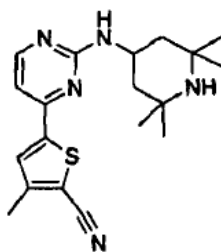
{4-[5-(4-Cloro-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



^1H -RMN (DMSO- d_6 , 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 92

5 3-Metil-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonitrilo

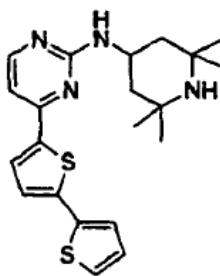


MS (ESI): 356.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.45 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.35-4.15 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.30-1.05 (m, 14H).

10 Ejemplo 93

(4-[2,2']Bitiofenil-5-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

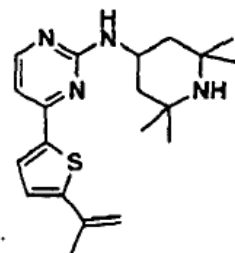


MS (ESI): 399.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).

Ejemplo 94

[4-(5-Isopropenil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

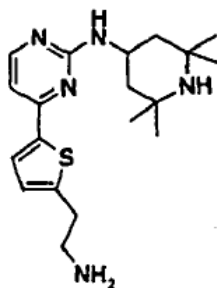


MS (ESI): 357.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 14H).

5 Ejemplo 95

{4-[5-(2-Amino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

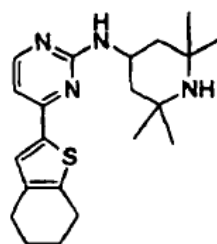


MS (ESI): 360.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 96

4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

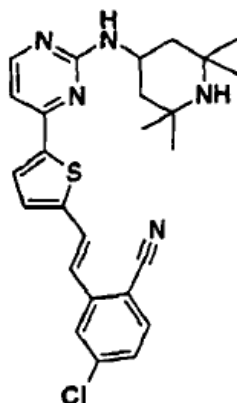


MS (ESI): 371.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 97

4-Cloro-2-((E)-2-{2-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-vinil)-benzonitrilo

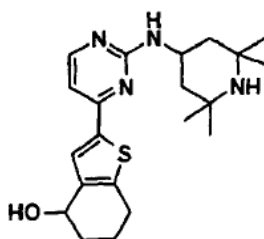


MS (ESI): 478.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C), cis/trans mezcla 3:7: δ (ppm) 8.35-8.25 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.50-1.15 (m, 14H).

Ejemplo 98

2-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-4-ol

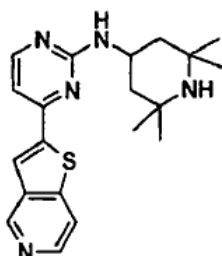


MS (ESI): 387.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm): 8.35-8.30 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.15 (m, 1OH), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.30-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 99

(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il)-(4-tieno[3,2-c]piridin-2-il-pirimidin-2-il)-amina

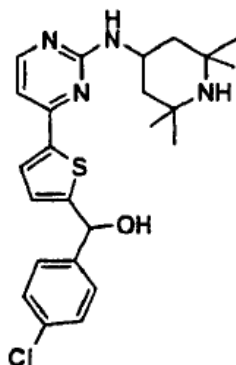


MS (ESI): 368 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 9.25 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15 (m, 1NH), 7.25 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).

Ejemplo 100

(4-Cloro-fenil)-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-metanol

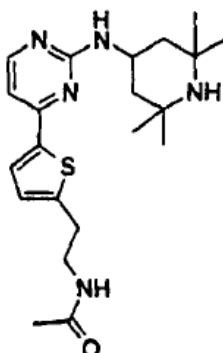


MS (ESI): 457 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆), 120°C): δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 2.10-2.05 (d, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 101

N-(2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-acetamida

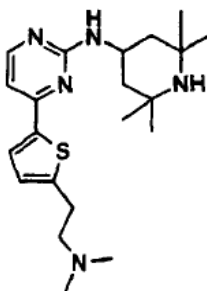


MS (ESI): 402.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.65-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 102

{4-[5-(2-Dimetilamino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

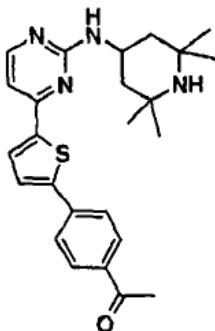


MS (ESI): 388.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.85 -1.75 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 103

1-(4-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-etanona



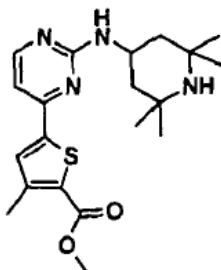
5

MS (EI): 343 [M⁺]

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.45-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 104

10 Éster metílico del ácido 3-Metil-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico

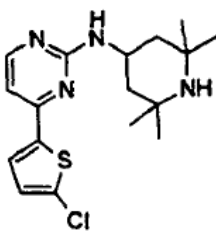


MS (ESI): 389 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.45 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (d, 1 H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 17H).

15 **Ejemplo 105**

[4-(5-Cloro-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

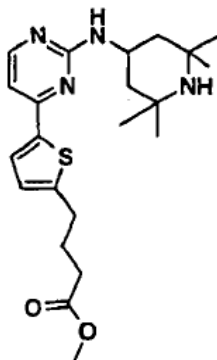


MS (ESI): 351 [M+H]⁺

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.30 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.30-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 106

Éster metílico del ácido 4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butírico



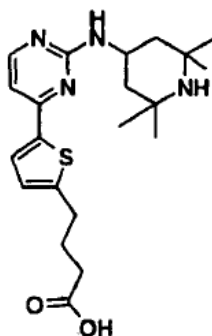
5

MS (ESI): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 120°C): δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.95 (q, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 107

10 Ácido 4-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butírico

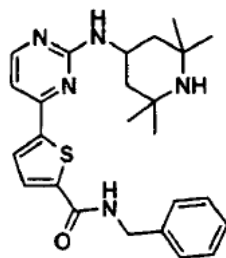


MS (ESI): 401 $[\text{M}-\text{H}]^-$

^1H -RMN (DMSO- d_6): 8.20 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.35-1.00 (m, 14H).

15 **Ejemplo 108**

Bencilamida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico

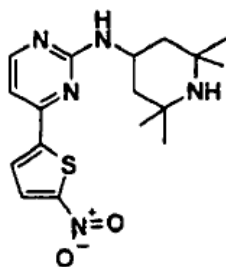


MS (ESI): 450 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.30-9.22 (m, 1H), 9.20-9.10 (m, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.10-7.80 (m, 4H), 7.40-7.20 (m, 6H), 4.50-4.30 (m, 3H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.65-1.35 (m, 14H).

5 Ejemplo 109

[4-(5-Nitro-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

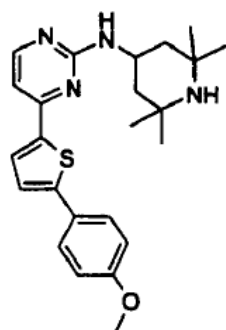


MS (ESI): 362 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.45 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 110

[4-[5-(4-Metoxi-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

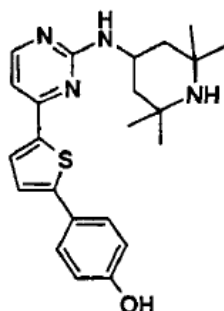


MS (ESI): 423 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 111

4-[5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-fenol

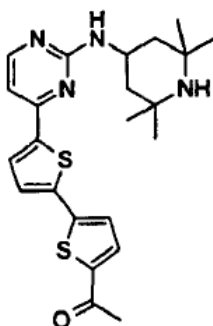


MS (ESI): 409 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 9.15-9.00 (m, 1OH), 8.30 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (d, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 112

1-[5'-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il]-etanona

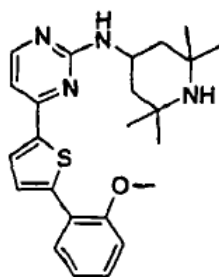


MS (ESI): 441 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,35 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 113

{4-[5-(2-Metoxi-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

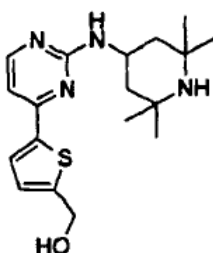


MS (ESI): 423 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).

Ejemplo 114

5 5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-metanol

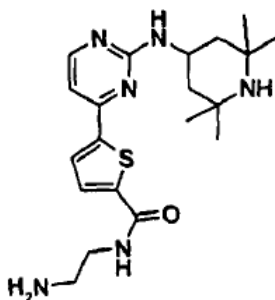


MS (ESI): 347 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

10 Ejemplo 115

(2-Amino-etil)-amida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico

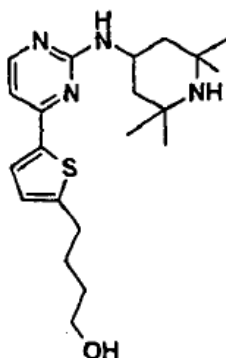


MS (ESI): 403 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.90-8.85 (m, 1NH), 8.40 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.15 9m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 14H).

Ejemplo 116

4-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-1-ol

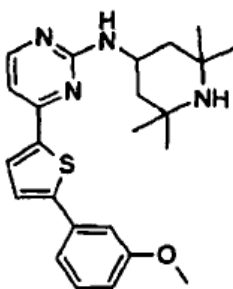


MS (ESI): 389 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.35-6.25 (m, 1NH), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.50-3.45 (t, 2H), 3.00-2.80 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (q, 2H), 1.60-1.50 (q, 2H), 1.35-1.10 (m, 14H).

5 Ejemplo 117

4-[5-(3-Metoxi-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

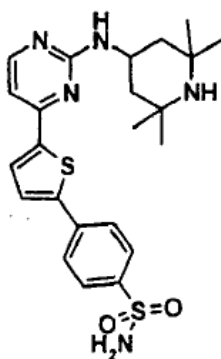


MS (ESI): 423 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.30 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 118

4-[5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-bencenosulfonamida

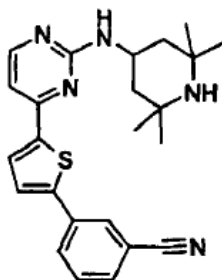


MS (ESI): 472 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 4H), 7.80 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 119

3-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-benzonitrilo



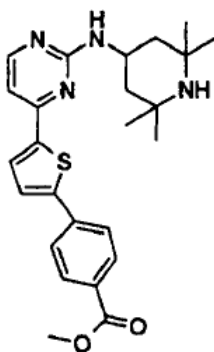
5

MS (ESI): 418 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 120

10 Éster metílico del ácido 4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-benzoico

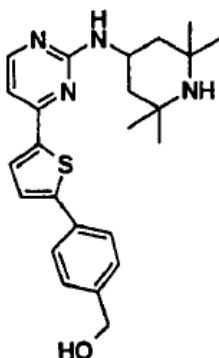


MS (ESI): 451 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40 (d, 1H), 8.15-8.00 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.15-1.95 (, 2H), 1.65-1.35 (m, 14H).

15 **Ejemplo 121**

(4-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-metanol

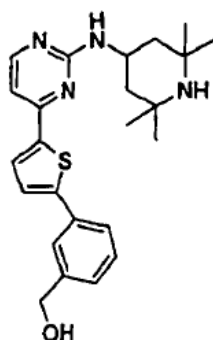


MS (ESI): 423 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).

5 Ejemplo 122

(3-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-metanol

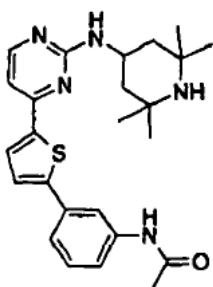


MS (ESI): 423 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).

Ejemplo 123

N-(3-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-acetamida

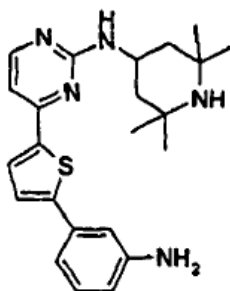


15 MS (ESI): 450 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 9.60 (m, 1NH), 8.30 (d, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.35-6.30 (m, 1NH), 4.45-4.30 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

Ejemplo 124

5 {4-[5-(3-Amino-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

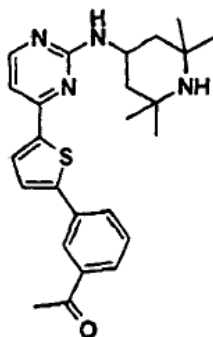


MS (ESI): 408 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 5.25 (m, 2NH), 4.35-4.20 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

10 Ejemplo 125

1-(3-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-etanona

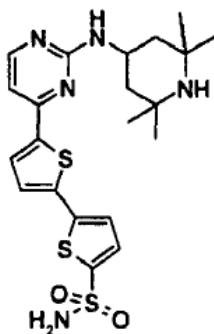


MS (ESI): 435 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 126

Amida del ácido 5'-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-sulfónico

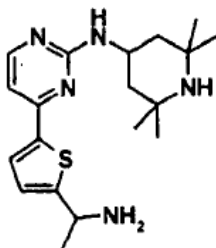


MS (ESI): 478 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.36 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (s, 2NH), 7.55 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.65-1.35 (m, 14H).

5 Ejemplo 127

{4-[5-(1-Amino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

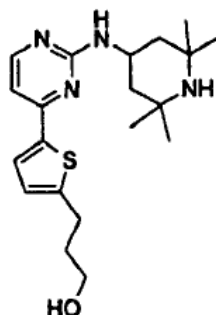


MS (ESI): 359 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.40 (, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.70 (qa, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 128

3-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-1-ol

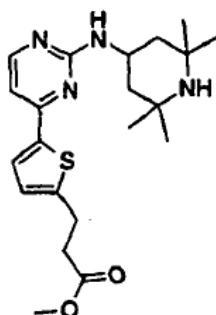


MS (ESI): 375 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.55 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.90-1.80 (q, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 129

Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propiónico

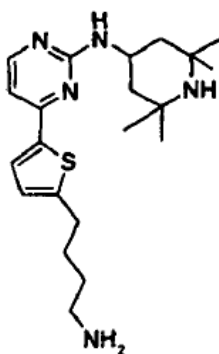


MS (ESI): 403 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.30 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 14H).

Ejemplo 130

{4-[5-(4-Amino-butyl)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

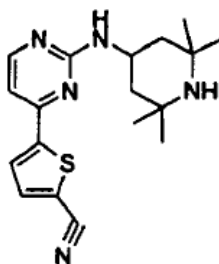


MS (EI): 387 [M+]

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.32 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.10-3.05 (m 2H), 2.90 (t, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 131

5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonitrilo

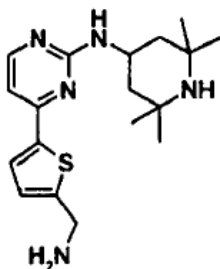


MS (ESI): 342 [M+H]⁺

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.45 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 132

[4-(5-Aminometil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



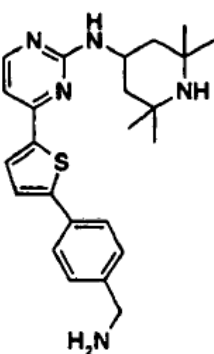
5

MS (EI): 345 [M⁺]

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.70-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 133

10 [4-[5-(4-Aminometil-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

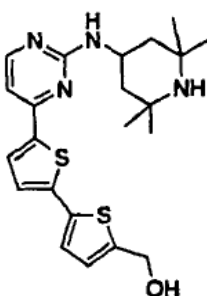


MS (ESI): 422.1 [M+H]⁺

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.40 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.70-1.45 (m, 14H).

15 Ejemplo 134

{5'-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-metanol

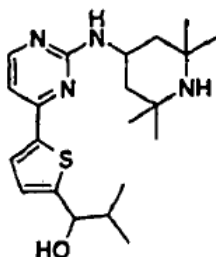


MS (ESI): 429 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.30 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.55 (t, 1OH), 4.65 (d, 2H), 4.35-4.20 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 135

5 2-Metil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-1-ol

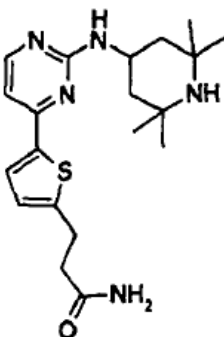


MS (ESI): 389 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.93 (d, 3H).

10 Ejemplo 136

3-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propionamida

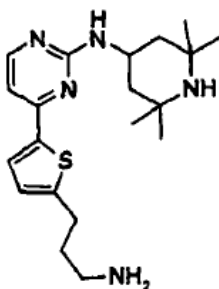


MS (ESI): 388 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.25 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.15-2.05 (m, 2 H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 137

{4-[5-(3-Amino-propil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

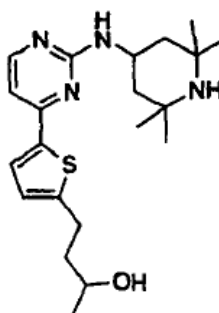


MS (ESI): 374 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

5 Ejemplo 138

4-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-2-ol

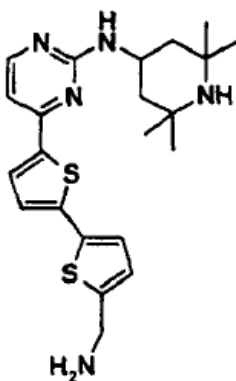


MS (ESI): 389 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.25-8.15 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.55 (d, 1OH), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.70 (qa, 2H), 1.30-1.00 (m, 17H).

Ejemplo 139

[4-(5'-Aminometil-[2,2']bitiofenil-5-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

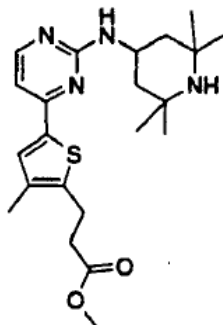


MS (ESI): 498 [M+HCl+Cl]⁻

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).

Ejemplo 140

éster metílico del ácido 3-{3-Metil-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propiónico



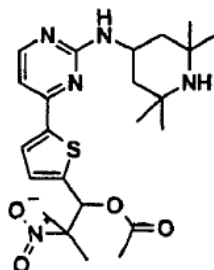
5

MS (ESI): 417 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.30 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 141

10 Ácido acético 2-metil-2-nitro-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propil éster

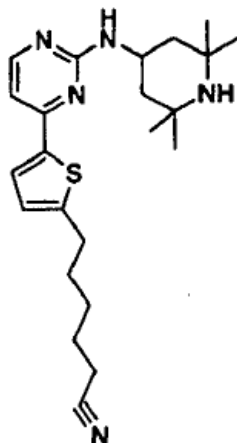


MS (ESI): 476 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 20H).

15 Ejemplo 142

6-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-hexanonitrilo

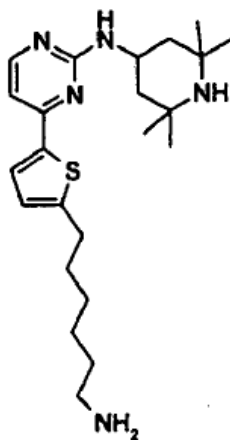


MS (ESI): 412 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ(ppm) 8.35 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.45-1.05 (m, 14H).

5 Ejemplo 143

{4-[5-(6-Amino-hexil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

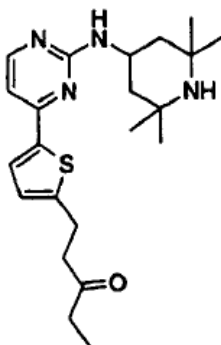


MS (ESI): 416 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.75-1.40 (m, 20H).

Ejemplo 144

1-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-pentan-3-ona

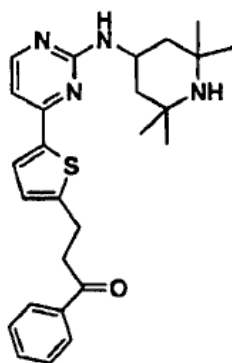


MS (ESI): 401 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.05 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.45 (qa, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.75-1.45 (m, 14H), 0.95 (t, 3H).

5 Ejemplo 145

1-fenil-3-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-propan-1-ona



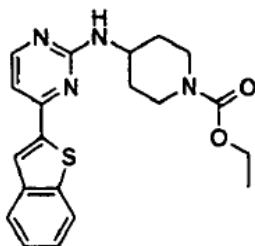
MS (ESI): 449.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.25 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 14H).

BENZOTIOFENOS

Ejemplo 146

Éster etílico del ácido 4-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico



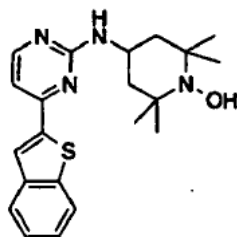
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método A, a partir de 2,4-dicloro-pirimidina, ácido benzo[b]tiofen- 2- borónico y etil-4-amino-1-piperidinacarboxilato.

MS (EI): 382 M⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.40 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.10 (qa, 2H), 4.05-3.90 (m, 3H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 147

5 4-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-ol



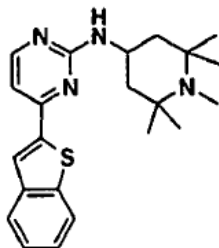
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método A, a partir de 2,4-dicloro-pirimidina, ácido benzo[b]tiofen-2- borónico y 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-ol.

MS (ESI): 383.2 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.55 (s, 1OH), 6.45-6.35 (m, 1NH), 4.35-4.20 (m, 1H), 1.95- 1.85 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).

Ejemplo 148

(4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-amina



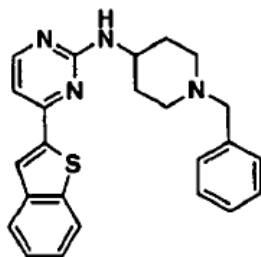
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método A, a partir de 2,4-dicloro-pirimidina, ácido benzo[b]tiofen- 2- borónico y 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidina.

MS (ESI): 381.2 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.20-1.10 (2 s, 12H).

Ejemplo 149

(4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(1-bencil-piperidin-4-il)-amina



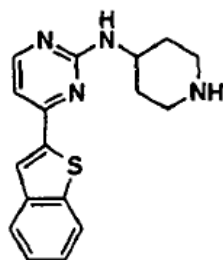
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método A, a partir de 2,4-dicloro-pirimidina, ácido benzo[b]tiofen-2- borónico y 4-amino-1-bencil-piperidina.

MS (EI): 400 [M+]

- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.35 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 5H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.15-1.85 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 2H).

Ejemplo 150

(4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina



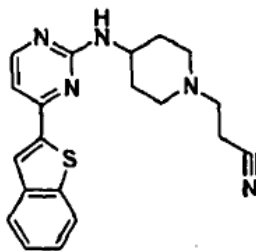
- 10 El compuesto del Ejemplo 149 (4.0 g, 10.0 mmol) se disolvió en 100 ml de EtOH y se hidrogenó en presencia de 200 mg de paladio sobre carbón 10% a temperatura ambiente y 1 bar, durante 5 horas. A continuación la mezcla se filtró a través de Hyflo y se evaporó. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 8/2/0.2). Rendimiento: 2.76 g (89%).

MS (ESI): 311.1 [M+H]⁺

- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.70-8.55 (m, 1H), 8.45-8.25 (m, 2H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H).

Ejemplo 151

3-[4-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-propionitrilo



20

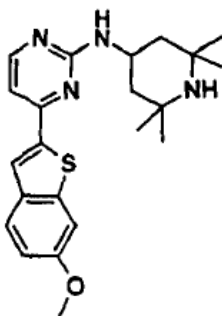
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 150 de forma análoga al Ejemplo 86.

MS (ESI): 364 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H).

5 Ejemplo 152

[4-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



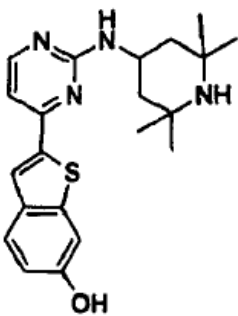
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método C, a partir del ácido 6-metoxi-benzo[b]tiofen-2-borónico y (4-Cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina.

10 MS (ESI): 397.2 [M+N]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35-8.25 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.40-1.00 (m, 16H).

Ejemplo 153

2-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-benzo[b]tiofen-6-ol.



15

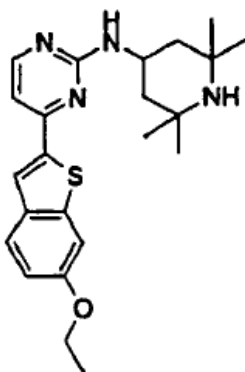
El compuesto del Ejemplo 152 (200 mg, 0.5 mmol) se disolvió en 10 ml de ácido bromhídrico al 48% y se agitó a 120 °C, durante 20 horas. Después de lo cual, la mezcla se evaporó y el producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoniaco: 8/2/0.2). Rendimiento: 120 mg (62 %).

MS (ESI): 383.1 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.45 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.40-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 154

[4-(6-Etoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



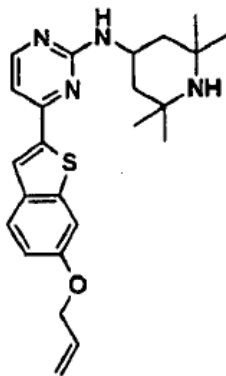
El compuesto del Ejemplo 153 (76 mg, 0.2 mmol), trifenilfosfina (80 mg, 0.3 mmol) y EtOH (30 mg, 0.65 mmol) se suspendieron en 8 ml de THF, a continuación se adicionó gota a gota el dietilazodicarboxilato (52 mg, 0.3 mmol) disuelto en 4 ml de THF. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante la noche y posteriormente se evaporó. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 33 mg (40 %).

MS (ESI): 411 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.15 (qa, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.40 (t, 3H).

Ejemplo 155

[4-(6-Aliloxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



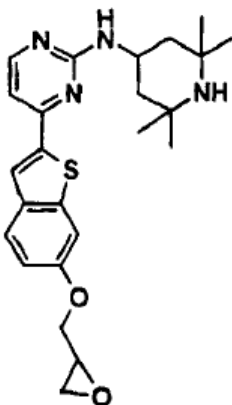
El compuesto del Ejemplo 153 (191 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 2 ml de dimetilformamida. Se adicionaron 24 mg (0.5 mmol) de hidruro de sodio, en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se adicionaron 72 mg (0.6 mmol) de bromuro de alilo y la mezcla se agitó a 100 °C, durante 2 horas. A continuación la solución fría se vertió en 200 ml agua y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 110 mg (52 %).

MS (ESI): 423 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).

Ejemplo 156

[4-(6-Oxiranilmetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



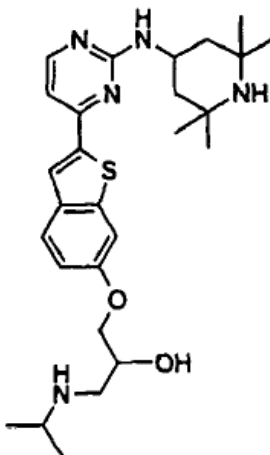
A partir del compuesto del título del Ejemplo 153, este compuesto fue O-alquilado de forma análoga al Ejemplo 155.

MS (ESI): 475 [M+HCl+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).

Ejemplo 157

1-Isopropilamino-3-{2-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-benzo[b]tiofen-6-iloxi}-propan-2-ol



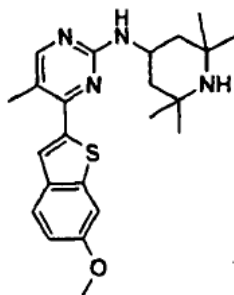
10 El compuesto del Ejemplo 156 (44 mg, 0.1 mmol) se disolvió en 2 ml de etanol y se adicionaron 100 mg (1.7 mmol) de isopropilamina. Esta mezcla se agitó, durante 24 horas a 70 °C. Después de la evaporación el producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 85/15/1.5). Rendimiento: 38 mg (78 %).

MS (ESI): 498 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.35-1.30 (m, 6H).

Ejemplo 158

[4-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-5-metil-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



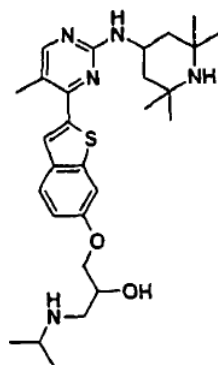
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método A, a partir del ácido 6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-borónico, 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina y 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

MS (ESI): 411 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

Ejemplo 159

1-Isopropilamino-3-{2-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-benzo[b]tiofen-6-iloxi}-propan-2-ol



10

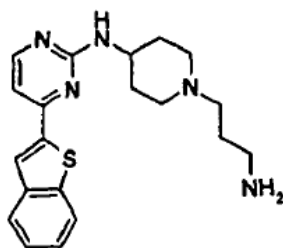
El compuesto del título se preparó iniciando con el compuesto del Ejemplo 158, utilizando procedimientos análogos como se describe en el Ejemplo 153, para la etapa de desmetilación, en el Ejemplo 156, para la etapa de o-alkilación y en el Ejemplo 157, para la apertura del epóxido.

MS (ESI): 512 [M+H]⁺

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 14H), 1.30 (dxd, 6H).

Ejemplo 160

[1-(3-Amino-propil)-piperidin-4-il]-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina



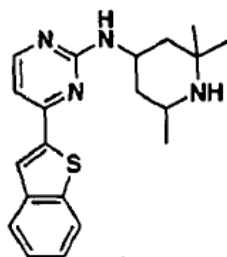
El compuesto del Ejemplo 151 fue reducido con LAH en THF a 60 °C de forma análoga al Ejemplo 53.

MS (ESI): 368 [M+H]⁺

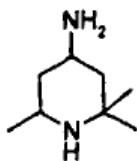
¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.40 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 6H), 3.05 (t, 2H), 2.35-2.05 (m, 6H).

Ejemplo 161a

(4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-amina



Etapas A: 2,2,6-Trimetil-piperidin-4-ilamina



Una solución de 2,2,6-trimetil-piperidin-4-ona (790 mg, 5.6 mmol) en 23 ml de MeOH se trató con acetato de amonio (4.6 g, 56.0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.27 g, 3.9 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 24 horas. Después de lo cual, se adicionaron 5 ml de HCl 1N y se continuó la agitación, durante 20 minutos. Para la extracción con EtOAc la solución se basificó con NaOH al 40%. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoniaco: 6/4/0.4). Rendimiento: 0.39 g (49 %).

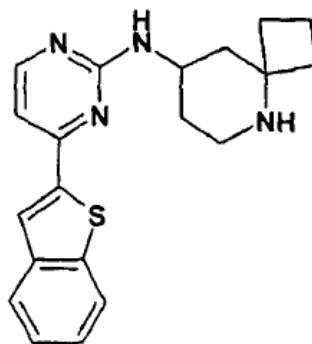
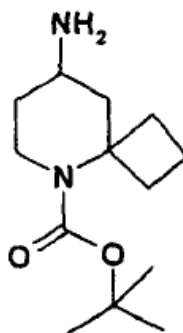
Etapas B: (4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método A, a partir de ácido 2,4-dicloro-pirimidina, benzo[b]tiofen-2- borónico y 2,2,6-trimetil-piperidin-4-ilamina.

MS (ESI): 353 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C, mezcla diastereomérica): δ (ppm) 8.45-8.40 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 9H).

Ejemplo 161b

(5-Aza-espiro[3.5]non-8-il)-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-aminaEtapla A: tert-butil éster del ácido 8-Amino-5-aza-espiro[3.5]nonano-5-carboxílico

- 5 Una solución tert-butil éster del ácido del 8-Oxo-5-aza-espiro[3.5]nonano-5-carboxílico (Tetrahedron Letters 42, 4815 (2001)) (488 mg, 2.04 mmol) en 11 ml de MeOH se trató con acetato de amonio (1.5 g, 20.4 mmol) y cianoborohidruro de sodio (100 mg, 1.6 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 72 horas. Después de lo cual, se adicionaron 0.8 ml HCL 1N y se continuó la agitación, durante 10 minutos. Para la extracción con EtOAc la solución se basificó con NaOH 1N. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en silicagel (DCM/MeOH/amoníaco: 9/1/0.1). Rendimiento: 0.27 g (55 %).

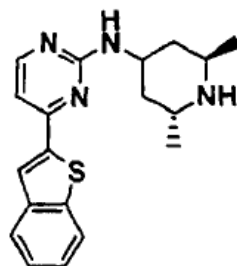
Etapla B: (5-Aza-espiro [3.5]non-8-il)-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina

El compuesto del título racémico se preparó de manera análoga al Método A, a partir de ácido 2,4-dicloro-pirimidina, benzo[b]tiofen-2- borónico y tert-butil éster del ácido 8-Amino-5-aza-espiro[3.5]nonano-5-carboxílico seguido por desprotección BOC con HCl 4N en dioxano.

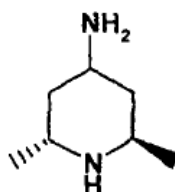
- 15 MS (ESI): 351 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120°C): δ (ppm) 8.45 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 4H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 2H).

Ejemplo 161c(4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-trans-(2,6-dimetil-piperidin-4-il)-amina



Etapla A: *trans*-(2,6-Dimetil-piperidin-4-il)-amina



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de tert-butil éster del ácido *trans*-(2,6-dimetil-piperidin-4-il)-carbámico (separado por cromatografía a partir de su isómero *cis*, como se describe en WO-97/36871) seguido por desprotección BOC con HCl 4N en dioxano.

Etapla B: (4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-*trans*-(2,6-dimetil-piperidin-4-il)-amina

El compuesto del título racémico se preparó de manera análoga al Método A, a partir de ácido 2,4-dicloro-pirimidina, benzo[b]tiofen-2- borónico y *trans*-(2,6-dimetil-piperidin-4-il)-amina a partir de la etapa A.

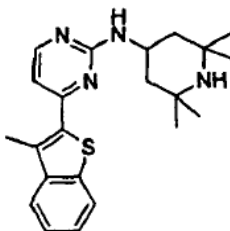
- 10 MS (ESI): 339 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.37 (d, 1H), 8.3 (s, 1 H), 8.03 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.25 (br m, 1H), 3.75 (br m, 1H), 3.52 (br m, 1H), 2.05-2.17 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 8H).

- 15 Los siguientes compuestos (Ejemplos 162 a 167) se prepararon de forma análoga al Método C, a partir de los derivados benzotiofeno apropiados conocidos y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina. Los grupos funcionales se protegieron antes de la formación de ácido borónico y se desprotegieron después del acoplamiento de Suzuki, utilizando los métodos estándar descritos en literatura.

Ejemplo 162

[4-(3-Metil-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

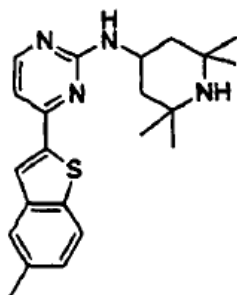


- 20 MS (ESI): 381.3 [M+N]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.45-8.40 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 163

(4-(5-Metil-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

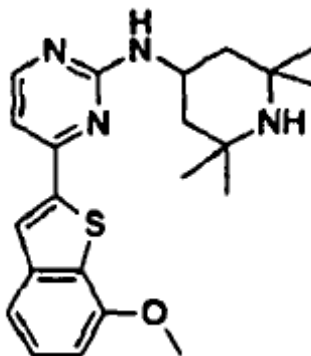


MS (ESI): 381.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.45-8.40 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.54-1.05 (m, 14H).

Ejemplo 164

[4-(7-Metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

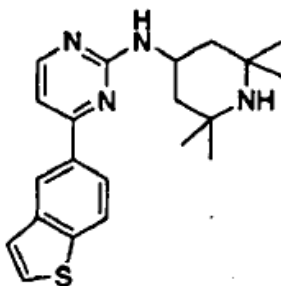


MS (ESI): 397 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.45-8.35 (m, 1H), 8.25 (br.s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45-7.35 (t, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 2H), 1.60-1.00 (m, 16H).

Ejemplo 165

(4-Benzo[b]tiofen-5-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

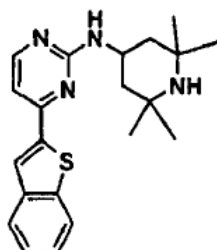


MS (ESI): 366 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

Ejemplo 166

(4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

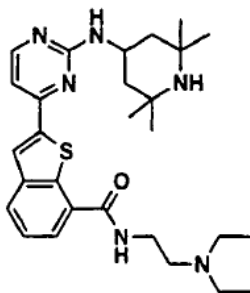


MS (ESI): 367 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.45-9.35 (m, 1NH), 8.40 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.50-4.40 (m 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 8H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 167

(2-Dietilaminoetil)- amida del 2-(2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il)-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico

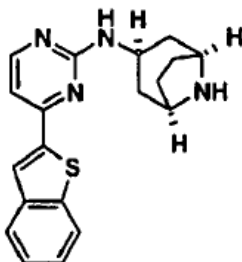


MS (ESI): 509 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.40 (d, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.85 (qa, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.25 (qa, 4H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.35 (t, 6H).

Ejemplo 168

8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-endo-amina



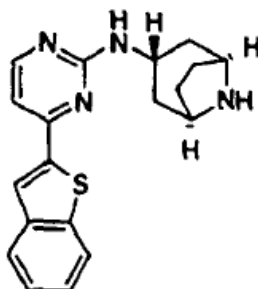
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método B, utilizando ácido benzo[b]tiofen-2- borónico, 4-cloro-2-metiltiopirimidina y tert-butil éster del ácido (1R, 2S)-3-amino-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (WO 99/36424). Por último, el grupo BOC se escindió con HCl/etanol.

MS (EI): 336 [M+]

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.36 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.93 (br s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).

Ejemplo 169

5 8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-exo-amina



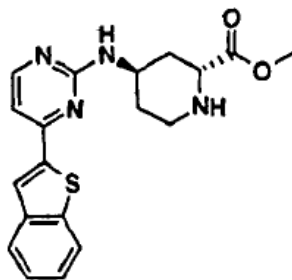
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método B, utilizando ácido benzo[b]tiofen-2- borónico, 4-cloro-2-metiltipirimidina y tert-butil éster del ácido (1R,SS)-3-amino-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (WO 99/36424). Por último, el grupo BOC se escindió con HCl/etanol.

10 MS (EI): 336 [M+]

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.33 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.11 (br s, 1H, NH), 4.20 (m, 1H), 3.46 (br s, 2H), 1.60-2.12 (m, 6H), 1.48 (br t, 2H).

Ejemplo 170

Éster metílico del ácido (2R,4R)-4-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il-amino)-piperidina-2-carboxílico



15

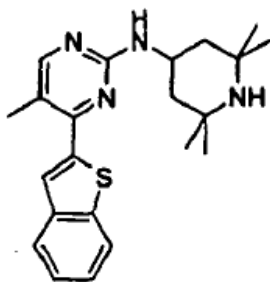
El compuesto del título se preparó a partir de 4-benzo[b]tiofen-2-il-2-cloro-pirimidina y 1-tert-butil éster 2-metil éster del ácido (2R,4R)-4-amino-piperidina-1,2-dicarboxílico, de acuerdo con la Etapa C del Método A. Rendimiento 45 mg (45%).

MS (ESI): 369.0 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32 (br d, 1H), 7.25 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.51 (m, 1H).

Ejemplo 171

4-Benzo[b]tiofen-2-il-5-metil-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



El compuesto del título se preparó de manera análoga a las Etapas B y C del Método A, a partir del ácido benzo[b]tiofeno-2- borónico, 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina y 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

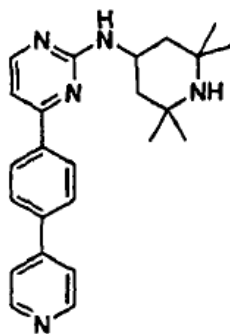
MS (ESI): 381 [M+N]⁺

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) 8.09 (br s, 1H), 7.78 (br m, 3H), 7.31 (br m, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (dd, 2H), 1.18 (br s, 6H), 1.12 (br s, 6H), 0.97 (br t, 2H).

FENILOS

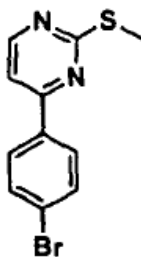
Ejemplo 172

[4-(4-Piridin-4-il-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



10

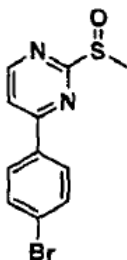
Etapas A: 4-(4-Bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina



15

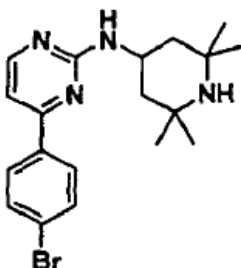
2-Metiltio-4-tributylestannilpirimidina (3.5 g, 7.5 mmol), PdCl₂ (525 mg, 0.75 mmol) y 1,4-dibromobenceno (5.3 g, 22.5 mmol) se sometieron a reflujo en xileno (75 ml), durante 30 minutos, se filtraron y se vertieron en una columna de silicagel. La cromatografía (acetona/hexanos: 3/97 a 5/95) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco, el cual se cristalizó a partir de hexanos. Rendimiento: 1.1 g (52%).

Etapas B: 4-(4-Bromo-fenil)-2-metanosulfinil-pirimidina



5 Una solución de 4-(4-Bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina (1.1 g, 3.91 mmol) en DCM (33 ml) se enfrió a 0 °C y se trató en 1 hora con varias porciones de mCPBA (contenido 70%, 1.1 g, 4.46 mmol) bajo el control de TLC. La mezcla de reacción se lavó con solución 2N de carbonato de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en silicagel (acetona/hexanos: 50/50 a 75/25) para proporcionar el compuesto del título como cristales de color blanco. Rendimiento: 700 mg (60%).

Etapas C: [4-(4-Bromofenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



10 4-(4-Bromo-fenil)-2-metanosulfonil-pirimidina (0.25 g, 0.84 mmol) y 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1 ml) se calentaron, durante 45 minutos a 130 °C. La evaporación y cromatografía en silicagel (EtOAc/MeOH/amoniaco: 95/4.5/0.5 a 90/9/1) proporcionaron el compuesto del título como cristales de color blanco. Rendimiento: 260 mg (78%).

Etapas D: [4-(4-Piridin-4-il-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

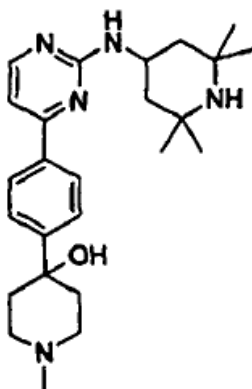
15 [4-(4-Bromofenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (116 mg; 0.3 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg; 0.03 mmol) y 4-tributylestannanil-piridina (221 mg; 0.6 mmol) se calentaron en xileno (3 ml) a 100 °C, durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó y purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 20 mg (17%).

MS (ESI): 388 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.72 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 5.00 (d, 1H, NH), 4.50 (bs, 1H), 2.16 (dd, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.30 (m, 1H, NH), 1.20 (s, 6H), 1.07 (br t, 2H).

Ejemplo 173

1-Metil-4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-il]-fenil}-piperidin-4-ol



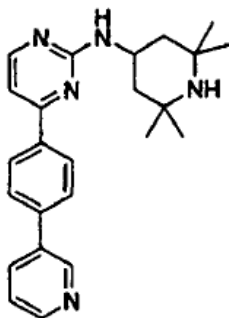
[4-(4-Bromofenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (116 mg; 0.3 mmol) en THF/isopentano (3 ml/0.6 ml) se enfrió a -100 °C. Se adicionó nBuLi (1.6M en hexano, 0.56 ml; 0.9 mmol) en 5 minutos y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a esta temperatura. Se adicionó N-metil-4-piperidona (71 μ l, 0.6 mmol) en THF (71 μ l), la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a -100 °C, se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, evaporaron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía en silicagel (EtOAc/MeOH/amoníaco: 90/9/1 a 80/18/2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 25 mg (17%).

MS (ESI): 424 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) (mezcla de tautómeros) 8.33 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.25 (s, 1H, OH), 2.43 (d, 3H, NMe), 2.30-3.00 (m, 4H), 1.27-2.18 (m, 9H), 1.21 (s, 12H).

Ejemplo 174

[4-(4-Piridin-3-il-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



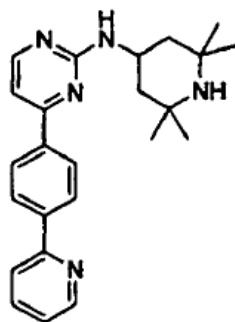
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa D del Ejemplo 172, a partir de [4-(4-bromofenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 3-tributylestannanil-piridina. Rendimiento: 45 mg (24%).

MS (ESI): 388 [M+N]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.93 (d, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.97 (dt, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.16 (dd, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.20 (s, 6H+NH), 1.06 (t, 2H).

Ejemplo 175

[4-(4-Piridin-2-il-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



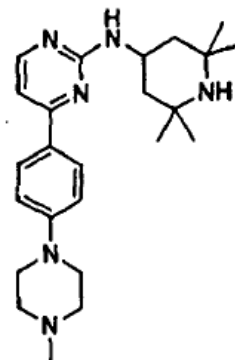
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa D del Ejemplo 172, a partir de [4-(4-bromofenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2-tributilestannanil-piridina. Rendimiento: 85 mg (44%).

MS (ESI): 388 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.75 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.97 (d, 1H, NH), 4.50 (m, 1H), 2.16 (dd, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.20 (s, 6H + NH), 1.06 (t, 2H).

Ejemplo 176

{4-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



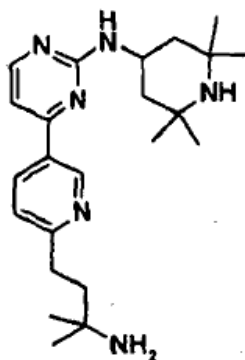
- 10 [4-(4-Bromofenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (Etapa C del Ejemplo 172, 286 mg, 0.73 mmol), NaOtBu (78 mg, 0.8 mmol), N-metilpiperazina (90 ml, 0.8 mmol), R-(+)-BINAP (6 mg, 0.009 mmol) y Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.008 mmol) se sometieron a reflujo en 1,4-dioxano (2 ml), durante 18 horas, se diluyeron con EtOAc y se filtraron a través de un lecho de silicagel (EtOAc/MeOH/amoniaco: 90/9/1) para producir el compuesto del título en baja pureza. La purificación adicional a través de HPLC preparativa suministró el compuesto deseado como una espuma incolora. Rendimiento: 50 mg (16%).
- 15

MS (ESI): 409 [M+H]⁺

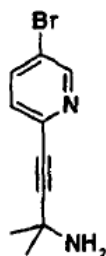
¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.85 (d, 1H, NH), 4.47 (m, 1H), 3.37 (dd, 4H), 2.60 (dd, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (dd, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.57 (br s, 1H, NH), 1.19 (s, 6H), 1.02 (t, 2H).

Ejemplo 177

- 20 {4-[6-(3-Amino-3-metil-butil)-piridin-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

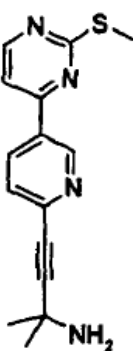


Etapa A: 3-(5-Bromo-piridin-2-il)-1,1-dimetil-prop-2-inilamina



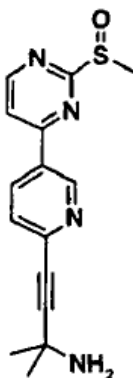
5 2,5-Dibromopiridina (1.19 g, 5 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0.7 ml, 6 mmol), CuI (300 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (175mg, 0.25mmol) en trietilamina (50 ml) se sometieron a reflujo, durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía en silicagel (TBME/MeOH/amoníaco: 98/1.8/0.2 a 95/4.5/0.5) para proporcionar el compuesto del título como una espuma ligeramente coloreada. Rendimiento: 1.5 g (87%)

10 Etapa B: 1,1-Dimetil-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-piridin-2-il]-prop-2-inilamina



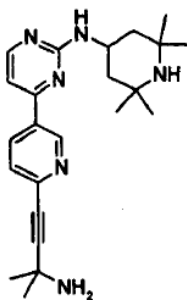
15 3-(5-Bromo-piridin-2-il)-1,1-dimetil-prop-2-inilamina (1.05 g, 4.4 mmol), 2-metiltio-4-tri-butilestannilpirimidina (1.83 g, 4.4 mmol) y PdCh(PPh₃)₂ (154 mg, 0.22 mmol) en tolueno (22 ml) se sometieron a reflujo con argón, durante 2 horas. Se adicionó una segunda porción de 2-metiltio-4-tri-n-butilestannilpirimidina (1.83 g, 4.4 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo, durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en silicagel (TBME/MeOH/amoníaco: 97/2.7/0.3 a 95/4.5/0.5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja-marrón, el cual se volvió a cristalizar a partir de éter/hexanos. Rendimiento: 500 mg (40%).

Etapa C: 3-[5-(2-Metanosulfinil-pirimidin-4-il)-piridin-2-il]-1,1-dimetil-prop-2-inilamina



5 1,1-Dimetil-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-piridin-2-il]-prop-2-inilamina (500 mg, 1.76 mmol) en ácido acético/DCM (2.6 ml/8.8 ml) se trató a 0 °C con mCPBA (contenido 70%, 455 mg, 2.64 mmol), durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución 2N de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó para proporcionar el compuesto del título como cristales parduzcos. Rendimiento: 500 mg (98%).

Etapas D: {4-[6-(3-Amino-3-metil-but-1-inil)-piridin-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



10 3-[5-(2-Metanosulfonil-pirimidin-4-il)-piridin-2-il]-1,1-dimetil-prop-2-inilamina (500 mg, 1.76 mmol) y 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0.61 ml, 3.54 mmol) se calentaron a 120 °C, durante 1 hora y la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en silicagel (TBME/MeOH/amoníaco: 95/4.5/0.5), para proporcionar el compuesto del título como cristales de color amarillo. Rendimiento: 210 mg (28%).

Etapas E: {4-[6-(3-Amino-3-metil-but-1-inil)-piridin-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

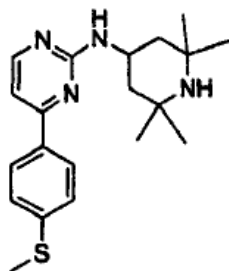
15 {4-[6-(3-Amino-3-metil-but-1-inil)-piridin-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (105 mg, 0.25 mmol) se disolvió en EtOH (100 ml) y se hidrogenó a 1 atm sobre Pd/C (10%, 105 mg), durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó, se recogió en TBME/MeOH/amoníaco (90/9/1) y se pasó a través de un lecho de silicagel para proporcionar el compuesto del título como cristales de color ligeramente amarillentos, se cristalizó a partir de éter. Rendimiento: 35 mg (33%).

MS (ESI): 398 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 9.19 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.49 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.15 (br d, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.57 (br s, 2H, NH₂), 1.40 (s, 6H), 1.22 (s, 12H), 1.10 (br t, 2H).

Ejemplo 178

[4-(4-Metilsulfanil-fenil)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



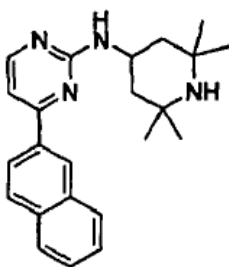
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método C. A una suspensión desgasificada de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (1.07 g, 3.97 mmol) en 10 ml de 1-propanol se le adicionaron bis(trifenilfosfina) paladio dicloruro (112 mg, 0.16 mmol), ácido 4-(metiltio) fenil borónico (1.00 g, 5.95 mmol) y 8 ml de solución 2N de carbonato de sodio. La mezcla se agitó a 85 °C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y concentró. El sólido se purificó por medio de cromatografía en silicagel (EtOAc/MeOH/amoniaco: 66/33/1) y cristalización a partir de n-hexano. Rendimiento: 1.12 g (79%).

MS (ESI): 357.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.32 (br d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.99 (br d, 1H), 4.31 (m., 1H), 2.54 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.07-1.23 (m, 3H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 179

(4-Naftalen-2-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



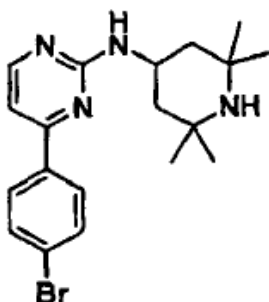
El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 2-ácido naftil borónico de acuerdo con el Método C (Ejemplo 178). Rendimiento: 142 mg (70%)

MS (ESI): 361.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.75 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.95-8.06 (m, 3H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.06-7.16 (m, 1H), 4.27-4.48 (m, 1H), 1.72-1.98 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.14-1.30 (m, 3H), 1.06 (s, 6H).

Ejemplo 180

[4-(4-Bromo-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



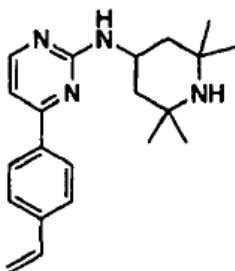
El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y ácido 4-bromofenil borónico de acuerdo con el Método C (Ejemplo 178). Rendimiento: 620 mg (43%).

MS (ESI): 391.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.37 (m, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.04-7.17 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.07-1.20 (m, 3H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 181

(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il)-[4-(4-vinil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina



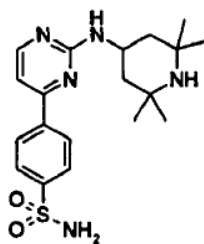
El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y ácido vinilfenil borónico de acuerdo con el Método C (Ejemplo 178). Rendimiento: 120 mg (64%).

MS (ESI): 337.0 [M+H]⁺

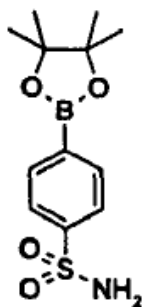
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.34 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.06-1.23 (m, 3H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 182

4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida



Etapla A: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,dioxaborolan-2-il]-bencenosulfonamida.



A una solución de 4-bromo-bencenosulfonamida (500 mg, 2.33 mmol) en 5 ml de DMSO, se le adicionaron PdCl₂(dppf) (52 mg, 0.064 mmol), KOAc (623 mg, 6.36 mmol) y bis(pinacolato)diboro (592 mg, 2.33 mmol). La

mezcla se agitó a 80 °C, durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se trituró en éter, se filtró y se volvió a triturar en 50 ml de HCl 1N para proporcionar el ácido borónico éster. Rendimiento: 406 mg (68%).

Etapa B: 4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida

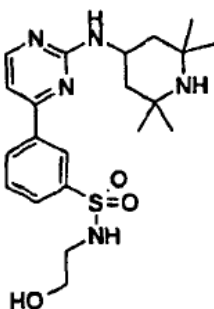
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,dioxaborolan-2-il]-bencenosulfonamida de acuerdo con el Método C (Ejemplo 178). Rendimiento: 443 mg (86%).

MS (ESI): 388.0 [M-H]⁻

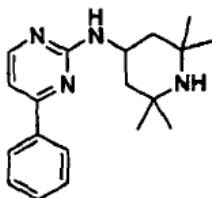
- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.39 (m, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 4.25-4.37 (m, 1H), 1.72-1.92 (m, 2H), 1.02-1.31 (m, 15H).

Ejemplo 183

N-(2-Hidroxi-etil)-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida



Etapa A: (4-fenil-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y ácido fenil borónico de acuerdo con el Método C (Ejemplo 178). Rendimiento: 190 mg (82%).

Etapa B: N-(2-Hidroxi-etil)-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida

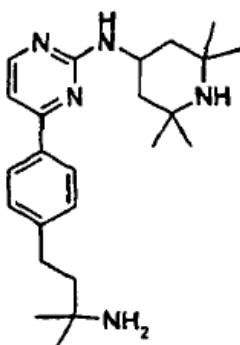
- 20 Una solución de (4-fenil-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (35 mg, 0.113 mmol) en 0.5 ml de ácido clorosulfónico se agitó a 100 °C, durante 16 horas. La solución se concentró y el residuo se disolvió en 1ml de THF. A la solución se le adicionaron DIEA (73 mg, 0.57 mmol) y etanolamina (69 mg, 1.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C, durante 2 horas. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH acuoso y agua. La capa orgánica se secó y concentró. El sólido se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 15 mg (31%).

MS (ESI): 434.0 [M+H]⁺

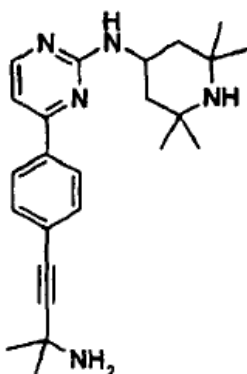
- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.55 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.57-7.75 (m, 2H), 7.14-7.24 (m, 2H), 4.69 (br t, 1H), 4.24-4.41 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 2H), 1.04-1.32 (m, 15H).

Ejemplo 184

[4-[4-(3-Amino-3-metil-butil)-fenil]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



Etapas A: [4-[4-(3-Amino-3-metil-but-1-inil)-fenil]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



A una solución de [4-(4-bromo-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (62 mg, 0.16 mmol) (Ejemplo 180) en 10 ml de trietilamina se le adicionaron bis(trifenilfosfina)paladio dicloruro (22 mg, 0.03 mmol), 1,1-dimetil-prop-2-inilamina (166 μ l, 1.43 mmol) y CuI (9.5 mg, 0.05 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C, durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó y concentró. La purificación utilizando HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 26 mg (42%).

Etapas B: [4-[4-(3-Amino-3-metil-butil)-fenil]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

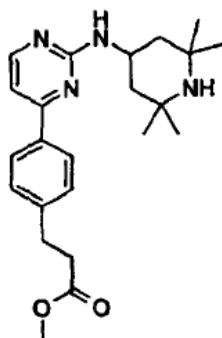
El compuesto del título se preparó por medio de hidrogenación de [4-[4-(3-amino-3-metil-but-1-inil)-fenil]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina utilizando Pd/C en EtOH. Rendimiento 12 mg (47%).

MS (ESI): 395.0 [M+N]⁺

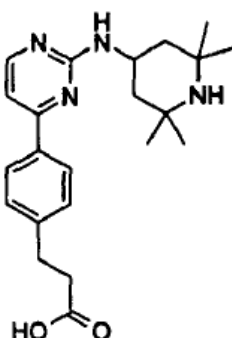
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.32 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.05-1.89 (m, 27H).

Ejemplo 185

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico



Etapa A: ácido 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico



5 El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y ácido 4-(2-carboxietil)fenil borónico de acuerdo con el Método C (Ejemplo 178). Rendimiento: 1.4g (100%).

Etapa B: éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico

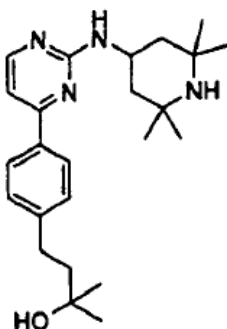
El compuesto del título se preparó utilizando cloruro de tionilo seguido por metanol. Rendimiento: 24 mg (46%)

MS (ESI): 397.0 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.86 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.24-7.84 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.35-1.59 (m, 15H).

Ejemplo 186

2-Metil-4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ol



15 A una solución del éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico (100 mg, 0.25 mmol) (Ejemplo 185) se adicionó una solución de éter de metil litio (505 µl, 1.6 M) a -78° C. La solución se mantuvo a -78 °C, durante 1 hora y a continuación se apagó con solución saturada de cloruro de

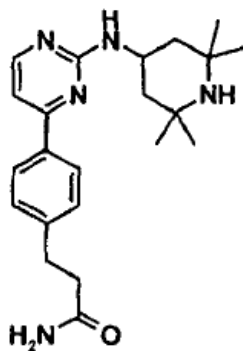
amonio. La extracción con EtOAc y purificación utilizando HPLC preparativa proporcionaron el compuesto del título. Rendimiento: 58 mg (58%).

MS (ESI): 397 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.33 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.06-1.17 (m, 3H), 1.06 (s, 6H).S

Ejemplo 187

3-{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propionamida



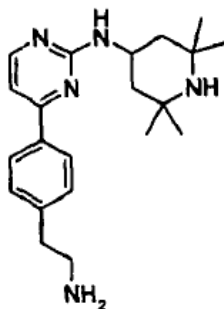
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico (Etapa A del Ejemplo 185) y cloruro de tionilo seguido por amoníaco en MeOH. Rendimiento: 5.3 mg (11%).

MS (ESI): 382 [M+N]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.70-8.96 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.67-7.92 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.30(s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 2.87 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.24-1.67 (m, 14H).

15 Ejemplo 188

4-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-pirimidin-2-il}-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



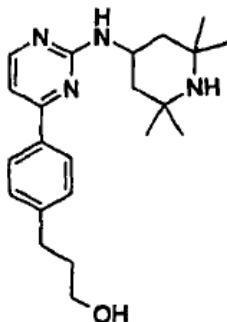
Una suspensión de ácido 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico (100 mg, 0.26 mmol) (Etapa A del Ejemplo 185), trietilamina (37 μl, 0.26 mmol) y difenilfosforil azida (57 μl, 0.26 mmol) en 3 ml de acetonitrilo se calentó, durante 18 horas a 70° C. A continuación, se adicionaron 1.2 ml de HCl 0.4N y la mezcla se agitó, durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua, se extrajo con éter y la fase acuosa se hizo básica con NaOH 2N. La extracción con EtOAc y purificación con HPLC preparativa proporcionaron el compuesto del título. Rendimiento: 24 mg (26%).

MS (ESI): 353 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.31 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.32-4.44 (m, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.92 (dd, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.17 (t, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.01-1.21 (m, 3H).

Ejemplo 189

3-{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propan-1-ol



5

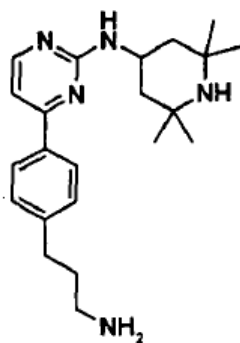
A una suspensión del ácido 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico (50 mg, 0.13 mmol) (Etapa A del Ejemplo 185) en 1 ml de THF se le adicionó LAH (1M en THF, 393 ml, 0.393 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C, durante 1 hora. Se adicionó una solución saturada de sulfato de sodio y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó utilizando HPLC preparativa. Rendimiento: 19 mg (39%).

10 MS (ESI): 369 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.31 (br d, 1H), 8.03 (br d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.69-1.89 (m, 4H), 1.00-1.28 (m, 15H).

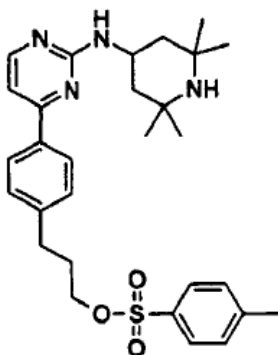
Ejemplo 190

{4-[4-(3-Amino-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



15

Etapa A: ácido tolueno-4- sulfónico 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propil éster.



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propan-1-ol (Ejemplo 189) y p-toluenosulfonil cloruro en piridina. Rendimiento: 140 mg (45%).

Etapas B: {4-[4-(3-Amino-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

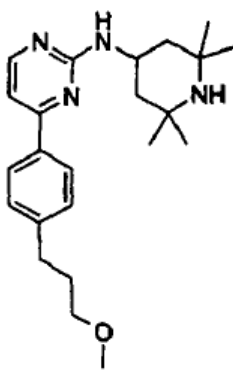
- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido tolueno-4- sulfónico 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propil éster y amoníaco en MeOH. Rendimiento: 4 mg (11%).

MS (ESI): 368 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.28 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.61-1.88 (m, 4H), 1.00-1.32 (m, 17H).

10 **Ejemplo 191**

{4-[4-(3-Metoxi-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



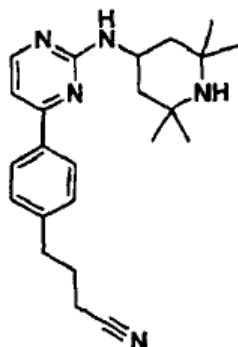
El compuesto del título se preparó a partir del ácido tolueno-4- sulfónico 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propil éster (Etapas A del Ejemplo 190) en MeOH. Rendimiento: 3 mg (6%).

- 15 MS (ESI): 383.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.35 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.34 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.28-1.57 (m, 15H).

Ejemplo 192

4-{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butironitrilo



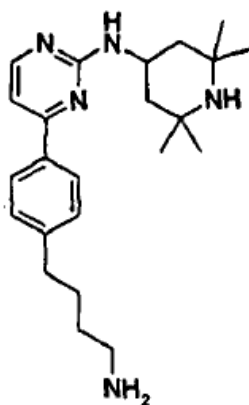
Una solución de ácido tolueno-4- sulfónico 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propil éster (80 mg, 0.15 mmol), (Etapa A del Ejemplo 190), KCN (20 mg, 0.31 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en 2 ml de DMSO se agitó, durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó utilizando TLC preparativa. Rendimiento: 9 mg (16%).

MS (ESI): 378.0 [M+N]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.32 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 1.92 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.01-1.30 (m, 17H).

Ejemplo 193

{4-[4-(4-Amino-butil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



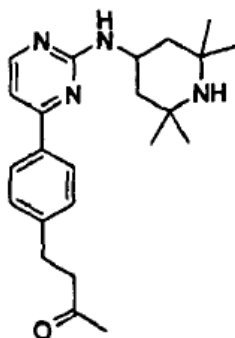
A una solución de 4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butironitrilo (Ejemplo 192) (37 mg, 0.10 mmol) en 2 ml de THF se le adicionó LAH (1 M en THF, 294 µl, 0.294 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C, durante 2 horas. La mezcla se apagó con 0.5 ml de sulfato de sodio acuoso, seguido por NaOH 2N (pH 11). La extracción con EtOAc y purificación utilizando HPLC preparativa proporcionaron el compuesto del título. Rendimiento: 16 mg (43%).

MS (ESI): 382.0 [M+H]⁺

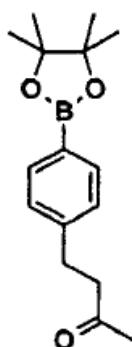
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.31 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.08(d, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.01-1.28 (m, 17H).

Ejemplo 194

4-{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ona



Etapa A: 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-butan-2-ona



5 El ácido borónico pinacol éster se preparó a partir de 4-(4-bromo-fenil)-butan-2-ona y bis(pinacolato)diboro como se muestra en la Etapa A del Ejemplo 182. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía de sílica gel (ciclohexano/EtOAc: 6/1). Rendimiento 330 mg (70%).

Etapa B: 4-{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ona

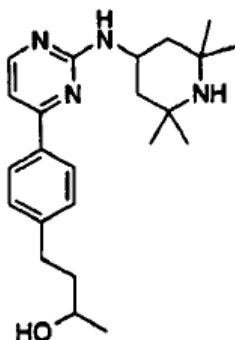
10 El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-butan-2-ona de acuerdo con el Método C (Ejemplo 178). Rendimiento: 217 mg (71%).

MS (ESI): 381.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.31 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 2.83 (s, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.00-1.30 (m, 15H).

Ejemplo 195

15 4-{2-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ol



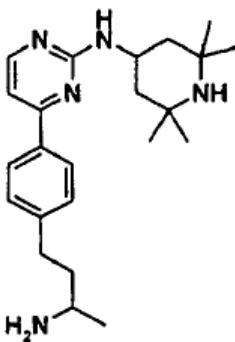
El compuesto del título se preparó por medio de la reducción de 4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ona con borohidruro de sodio en MeOH. Rendimiento: 196 mg (100%).

MS (ESI): 383.0 $[M+H]^+$

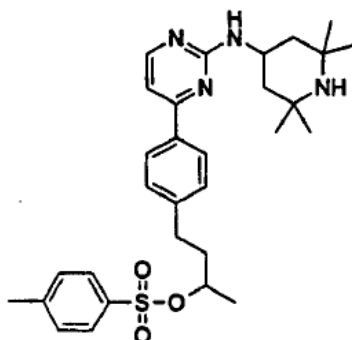
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.33 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.60-2.79 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.02-1.30 (m, 15H), 1.12 (d, 3H).

Ejemplo 196

4-[4-(3-Amino-butil)-fenil]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

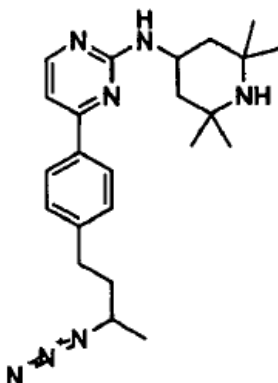


10 Etapa A: ácido tolueno-4- sulfónico 1-metil-3-{4-(2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il)-fenil}-propil éster



El compuesto del título se preparó a partir del 4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ol y p-toluenosulfonil cloruro en piridina. Rendimiento: 182 mg (93%).

Etapa B: 4-[4-(3-Azido-butil)-fenil]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina.



15

El compuesto del título se preparó a partir del ácido tolueno-4- sulfónico 1-metil-3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propil éster y azida sódica en DMF. Rendimiento 96 mg (82%).

Etapas C: {4-[4-(3-Amino-butil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

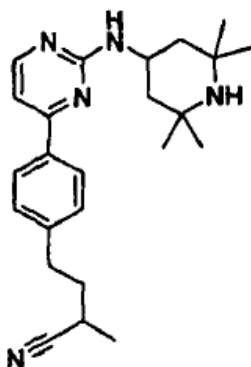
5 El compuesto del título se preparó a partir de {4-[4-(3-azido-butil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina mediante la hidrogenación utilizando PtO_2 en MeOH. Rendimiento: 39 mg (87%).

MS (ESI): 381.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 8.33 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 1.50-1.90 (m, 4H), 1.03-1.30 (m, 17H), 1.02 (d, 3H).

Ejemplo 197

10 2-Metil-4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butironitrilo



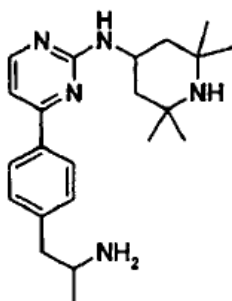
El compuesto del título se preparó a partir de ácido tolueno-4- sulfónico 1-metil-3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propil éster (Etapas A del Ejemplo 196) y NaCN en DMF. Rendimiento 11 mg (72%).

MS (ESI): 392.0 $[\text{M}+\text{N}]^+$

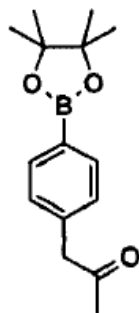
15 ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 8.34 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.12 (br d, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.70-2.87 (m, 3H), 1.76-1.95 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.04-1.28 (m, 15H).

Ejemplo 198

{4-[4-(2-Amino-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

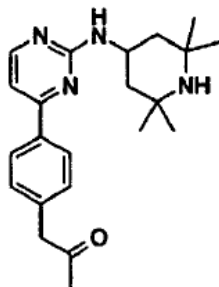


20 Etapas A: 1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,dioxaborolan-2-il]-fenil]-propan-2-ona



El ácido borónico pinacol éster se preparó a partir de 1-(4-bromo-fenil)-propan-2-ona y bis(pinacolato)diboro como se muestra en la Etapa A del Ejemplo 182. El producto en bruto se utilizó sin una purificación adicional.

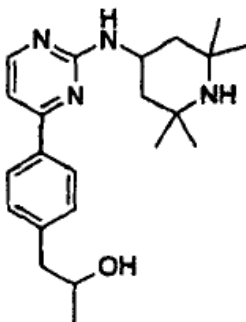
Etapa B: -{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propan-2-ona



5

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,dioxaborolan-2-il]-fenil)-propan-2-ona de acuerdo con el Método C (Ejemplo 178). Rendimiento: 160 mg (78%).

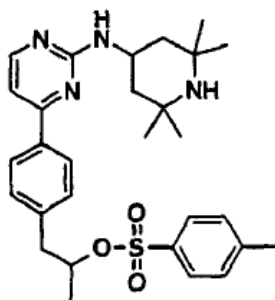
Etapa C: 1- {4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propan-2-ol



10

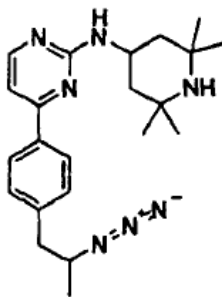
El compuesto del título se preparó por medio de reducción de {4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propan-2-ona con borohidruro de sodio en MeOH. Rendimiento: 32 mg (100%).

Etapa D: ácido tolueno-4- sulfónico 1-metil-2-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-etil éster



El compuesto del título se preparó a partir de 1-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propan-2-ol y p-toluenosulfonil cloruro en piridina. Rendimiento: 177 mg (100%).

Etapas E: {4-[4-(2-Azido-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



5

El compuesto del título se preparó a partir de ácido tolueno-4- sulfónico 1-metil-2-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-etil éster y azida sódica en DMF. Rendimiento 84 mg (64%).

Etapas F: {4-[4-(2-Amino-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

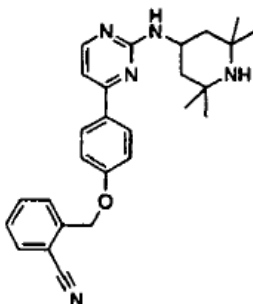
10 El compuesto del título se preparó a partir de {4-[4-(2-azido-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina mediante la hidrogenación utilizando PtO_2 en MeOH. Rendimiento: 38 mg (81%).

MS (ESI): 368.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

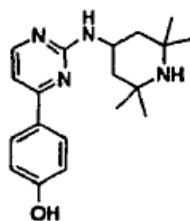
^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 8.33 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.11 (br d, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.61 (br d, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.02-1.30 (m, 17H), 0.99 (d, 3H).

Ejemplo 199

15 2-{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenoximetil}-benzonitrilo



Etapas A: 4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenol



Éster 4-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-fenilborónico (5.20 g, 20.6 mmol) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (5.54 g, 20.6 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento dado en la Etapa C del Ejemplo 3 para proporcionar 6.48 g (19.9 mmol, 96%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.

MS (ESI): 327 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.0 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.86 (d, 2H), 4.33 (br s, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.10-1.15 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

Etapa B: 2-{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il-amino)pirimidin-4-il]fenoximetil}-benzonitrilo

4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-il]-fenol (200 mg, 0.61 mmol), carbonato de potasio (102 mg, 0.74 mmol) y 2-bromometil benzonitrilo (120 mg, 0.61 mmol) se agitaron en DMF seco (5 ml) a 60 °C, durante 16 h. La reacción se apagó mediante la adición de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y el producto en bruto se purificó por medio de cristalización a partir de etanol/éter. Fueron obtenidos 182 mg (0.41 mmol, 68 %) de cristales de color amarillo.

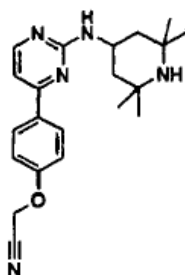
MS (ESI): 442 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.31 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 7.62 (ddd, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (br s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.34 (br s, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.09-1.21 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

Los siguientes compuestos (Ejemplo 200 a Ejemplo 203) se prepararon de forma análoga a la Etapa B del Ejemplo 199, utilizando 4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-il]-fenol y los bromuros de alquilo apropiados.

Ejemplo 200

{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-il]-fenoxi}-acetonitrilo

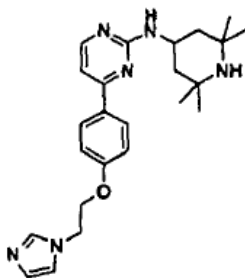


MS (ESI): 366 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.33 (br s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (br s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.34 (br s, 1H), 1.76-1.90 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.08-1.22 (m, 2H), 1.07 (s, 6H).

Ejemplo 201

{4-[4-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

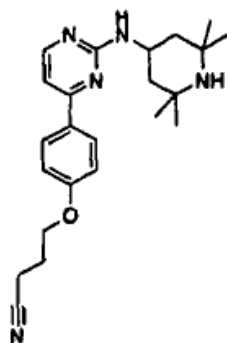


MS (ESI): 421 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.28 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17 (br s, 2H), 8.04-8.12 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.12 (d, 2H), 4.69 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.43 (br s, 1H), 2.00-2.13 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.47 (s, 6H).

Ejemplo 202

4-{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenoxi}-butironitrilo

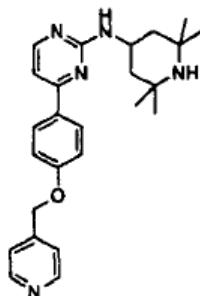


MS (ESI): 394 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.30 (br s, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.07 (d, 3H), 6.96 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.13 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.07 (quint, 2H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.09-1.20 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 203

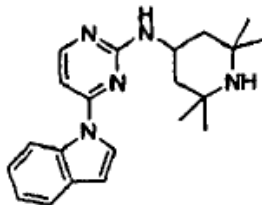
{4-[4-(Piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



MS (ESI): 418 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.63 (d, 2H), 8.30 (br s, 1H), 8.08-8.18 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.33 (br s, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.09-1.20 (m, 2H), 1.07 (s, 6H).

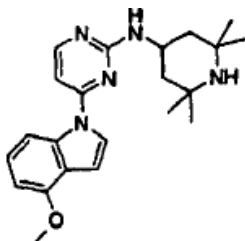
INDOLES

Ejemplo 204(4-Indol-1-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

Una mezcla de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (200 mg, 0.74 mmol), indol (96 μ l, 0.81 mmol), hidróxido de potasio (63 mg, 1.10 mmol) y unas pocas gotas de Aliquat 336 se calentaron a 120 °C, durante 5 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y el producto en bruto se purificó por medio de HPLC. De esta manera, fueron obtenidos 71 mg (0.20 mmol, 27 %) del compuesto del título. MS (ESI): 350 [M+H]⁺

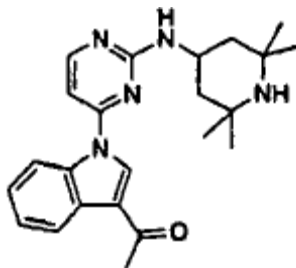
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.76 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.30-4.45 (m, 1H), 1.83 (dd, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.12-1.25 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).

Siguiendo el procedimiento dado en el Ejemplo 204, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 205[4-(4-Metoxi-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

MS (ESI): 380 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.26-8.37 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.30-4.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.82 (dd, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.12-1.24 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

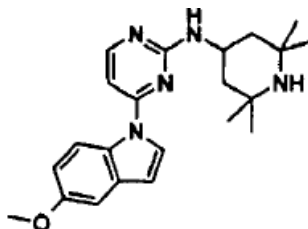
Ejemplo 2061-[1-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)pirimidin-4-il]-1H-indol-3-il]-etanona

MS (EI): 391 [M]⁺, 376 [M-CH₃]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.97 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.30-4.41 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.85 (dd, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.12-1.24 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

Ejemplo 207

[4-(5-Metoxi-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

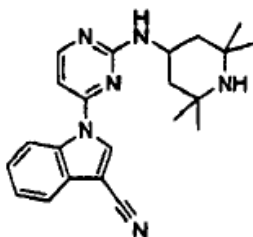


MS (ESI): 380 [M+H]⁺, 191 [M+2H]²⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 120 °C) δ (ppm): 8.54 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.46-6.54 (m, 1H), 4.34-4.45 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.92 (dd, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.22 (t, 2H), 1.12 (s, 6H), 0.97 (s, 1H).

Ejemplo 208

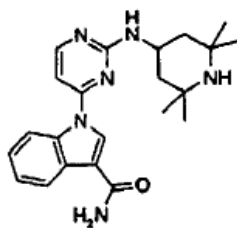
1-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-3-carbonitrilo



- 10 MS (EI): 375 [M+H]⁺, 359 [M-CH₃]⁺
- ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.05 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 1.83 (dd, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.12-1.25 (m, 2H), 1.07 (s, 6H).

Ejemplo 209

- 15 Amida del ácido 1-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-3-carboxílico

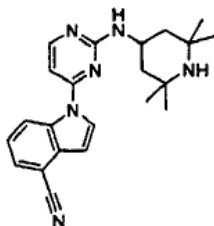


- 20 1-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-3-carbonitrilo (Ejemplo 208, 100 mg, 0.27 mmol) se disolvió en EtOH (3 ml), se trató con NaOH 10N (1 ml) y peróxido de hidrógeno (30%, 1 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante la noche. Después de la adición de agua (50 ml) la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La cristalización con éter finalmente proporcionó 60 mg (0.15 mmol, 57 %) del compuesto deseado.

MS (ESI): 393 [M+H]⁺

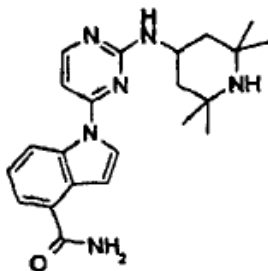
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.10-7.27 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 1.86 (br d, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.15-1.30 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

Ejemplo 210

1-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-4-carbonitrilo

MS (EI): 374 [M]⁺, 359 [M-CH₃]⁺

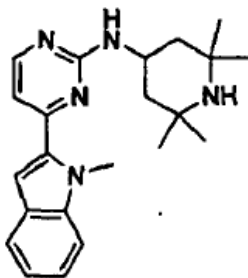
5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.05 (d, 1H), 8.34-8.40 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (br s, 1H), 1.83 (dd, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).

Ejemplo 211Amida del ácido 1-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-4-carboxílico

10 El compuesto se preparó a partir de 1-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-4-carbonitrilo, como se describe en el Ejemplo 209. Rendimiento: 40 mg (38%).

MS (ESI): 393 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.90 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.30-4.43 (m, 1H), 1.85 (dd, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.13-1.28 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).

Ejemplo 212[4-(1-Metil-indol-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

20 Una solución de 1-metil-indol (244 mg, 1.86 mmol) en 10 ml de THF se trató con n-butil litio (0.74 ml de una solución 2.5M en hexanos, 1.86 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó con argón, durante 2 horas. Mientras tanto, una solución de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (250 mg, 0.93 mmol) en 10ml de THF se trató con n-butilitio (0.74 ml de solución 2.5M en hexanos, 1.86 mmol) a -78 °C con argón, durante 15 minutos y la solución anterior que contiene el 1-metil-indol litiado se adicionó con una jeringa. La mezcla de reacción se agitó, durante 15

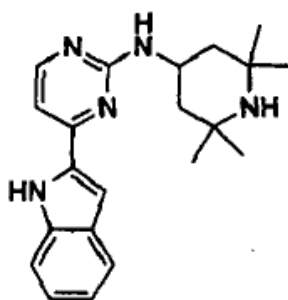
minutos a 0 °C y, durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna en silicagel (EtOAc/MeOH/amoniaco: 2/1/0.02) proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 92.5 mg (27%).

5 MS (ESI): 364 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.28 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.79 (dd, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (dd, 2H), 1.02 (s, 7H).

Ejemplo 213

[4-(1*H*-Indol-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



10

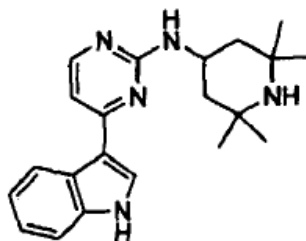
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa C del Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y ácido indol-2-borono-1-carboxílico -1-(1,1-dimetiletil) éster, utilizando bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro como un catalizador, seguido por la escisión de BOC con metilato de sodio en MeOH. Rendimiento: 100 mg (85%).

15 MS (ESI): 350 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 13.50 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.80 (s, br, 1H), 4.30-4.42 (m, 1H), 1.81 (dd, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.04 (dd, 2H), 1.02 (s, 7H).

Ejemplo 214

[4-(1*H*-Indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

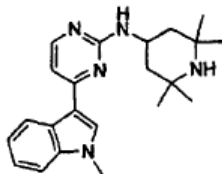


20

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa C del Método C, a partir de (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina y ácido [1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1*H*-indol-3-il]- borónico utilizando bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro como un catalizador. El grupo protector TBDMS se escindió in situ mediante la adición de cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 2.2 g (86%).

25 MS (ESI): 350 [M+H]⁺

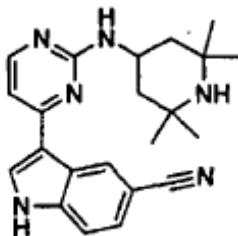
¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 11.69 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.00-7.09 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 1.82 (dd, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.15 (dd, 2H), 1.05 (s, 6H), 1.02 (s, 1H).

Ejemplo 215[4-(1-Metil-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina

A una solución de 1-Metil-indol (1.00 g, 3.81 mmol) en 30 ml de THF se le adicionó 1-bromo-pirrolidina-2,5-diona (1.36 g, 3.81 mmol) y la mezcla se agitó, durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de hexanos y se purificó mediante filtración sobre un tapón pequeño de silicagel (Éter/hexanos: 1/1). La solución se concentró casi a sequedad, se volvió a disolver en 25 ml de THF y se enfrió a -78 °C. Se adicionó gota a gota tert-butilitio (5.08 ml de una solución 1.5M en pentano, 7.62 mmol) y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se adicionó en una porción trietilborato (0.65 ml, 3.81 mmol) y se continuó la agitación, durante 2 horas. La reacción se apagó con 3.5 ml de MeOH y 10 ml de agua. La mezcla se proporcionó en EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar una suspensión de color verde, que se utilizó sin una purificación adicional. El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa C del Método C, a partir de este ácido borónico en bruto y (4-cloropirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina utilizando bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro como catalizador. Rendimiento: 327 mg (48%).

MS (ESI): 364 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.62 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.30-4.42 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.10 (dd, 2H), 1.02 (s, 6H), 1.02 (s, 1H).

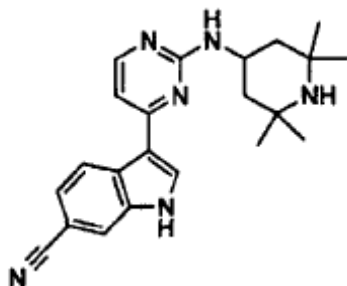
Ejemplo 216[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(tert-butil-dimetil-silanyl)-1H-indol-5-carbonitrilo (preparado por medio de protección con TBDMS de 1H-indol-5-carbonitrilo utilizando procedimientos estándar) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 441 mg (26%)

MS (ESI): 375 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 9.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.30-4.51 (m, 1H), 1.80 (dd, 2H), 1.20-1.35 (m, 7H), 1.15 (dd, 2H), 1.03 (s, 6H).

Ejemplo 2173-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-carbonitrilo



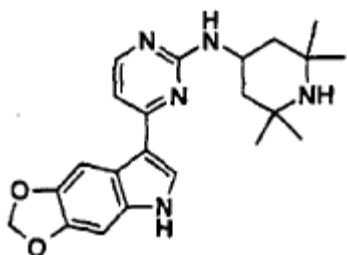
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol-6-carbonitrilo (preparado por medio de la protección con TBDMS del 1H-indol-6-carbonitrilo) y (4-cloropirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 1.04 g (59%)

MS (ESI): 375 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 13.10 (s, 1H), 8.80-8.83 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 1.85 (dd, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.25 (s, 1H), 1.13 (dd, 2H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 218

4-(5H-[1,2-dioxolo[4,5-f]indol-7-yl)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



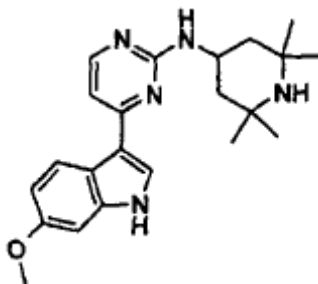
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 5-(tert-butil-dimetil-silanil)-5H-[1,2-dioxolo[4,5-f]indol (preparado por medio de la protección con TBDMS del 5H-[1,2-dioxolo[4,5-f]indol) y (4-cloropirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 555 mg (87%).

MS (ESI): 394 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 11.50 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.38-4.49 (m, 1H), 1.92 (dd, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.18 (dd, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.95 (s, 1H).

Ejemplo 219

4-(6-Metoxi-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



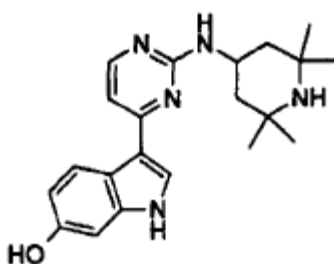
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(tert-butil-dimetil-silanil)-6-metoxi-1H-indol y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 535 mg (84%).

MS (ESI): 380 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 11.49 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.92 (dd, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.25 (dd, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.12-1.25 (m, 1H).

Ejemplo 220

3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-ol



10

[4-(6-Metoxi-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (150 mg, 0.4 mmol) se suspendió en 6 ml de DCM con argón. Después del enfriamiento a 0 °C, se adicionó lentamente tribromuro de boro (1.64 ml de una solución 1M en DCM, 1.64 mmol). El baño de enfriamiento se retiró después de 30 minutos y se continuó la agitación, durante 16 horas. La reacción se apagó mediante la adición de 8 ml de MeOH a 0 °C y el producto cristalizado a partir de esta solución en forma de su sal bromhidrato. Rendimiento: 155 mg (94%).

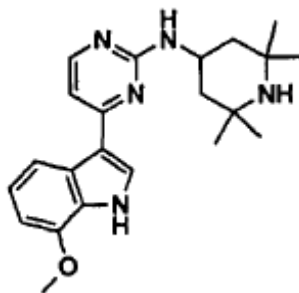
15

MS (ESI): 366 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 11.30 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 2.17 (dd, 2H), 1.71 (dd, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.58 (s, 1H), 1.50 (s, 6H).

20 Ejemplo 221

[4-(7-Metoxi-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



25

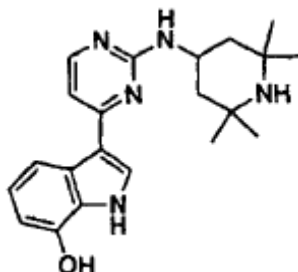
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(tert-butil-dimetil-silanil)-7-metoxi-1H-indol (preparado por medio de la protección con TBDMS de 7-metoxi-1H-indol) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 660 mg (93%).

MS (ESI): 380 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 11.80 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.82 (dd, 2H), 1.33 (s, br, 7H), 1.13 (dd, 2H), 1.01 (s, 6H).

Ejemplo 222

3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-ol



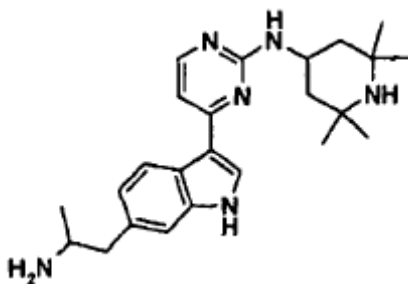
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 220 a partir de [4-(7-metoxi-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina. Rendimiento: 129 mg (70%).

MS (ESI): 366 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 11.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 2.18 (dd, 2H), 1.71 (dd, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.48 (s, 1H).

Ejemplo 223

10 {4-[6-(2-Amino-propil)-1H-indol-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



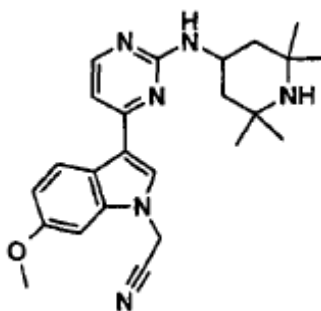
15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de {2-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol-6-il]-1-metil-etil}-tritol-amina (preparado por medio de tritol y protección con TBDMS de 2-(1H-Indol-6-il)-1-metil-etilamina) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por eliminación in situ de los grupos protectores con HCl 2N. Rendimiento: 406 mg (31%).

MS (ESI): 407 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 9.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.90-8.20 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.13 (dd, 2H), 1.80 (dd, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.50 (s, 1H), 1.27 (d, 3H).

Ejemplo 224

{6-Metoxi-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-indol-1-il}-acetonitrilo



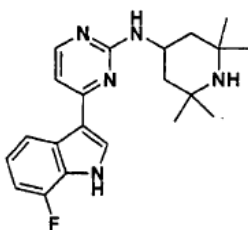
Una solución de [4-(6-Metoxi-1*H*-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina (150 mg, 0.40 mmol) en 2 ml de THF se adicionó a una suspensión de hidruro de sodio (55.3 mg, 1.38 mmol, 60 % de dispersión del mineral) en 2 ml de THF. Se adicionaron 0.1 ml de DMF y se continuó la agitación, durante 15 minutos. A continuación se adicionó bromoacetoniitrilo (51.9 mg, 0.43 mmol) y la solución se agitó, durante 5 horas. El solvente se retiró y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea en silicagel (EtOAc/MeOH/amoníaco: 5/1/0.05) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 142 mg (88%).

MS (ESI): 419 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 8.49 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.95 (dd, 2H), 1.32 (s, br, 7H), 1.22 (dd, 2H), 1.12 (s, 6H).

Ejemplo 225

[4-(7-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(*tert*-butil-dimetil-silanil)-7-fluoro-1*H*-indol (preparado por medio de la protección con TBDMS de 7-fluoro-1*H*-indol) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF.

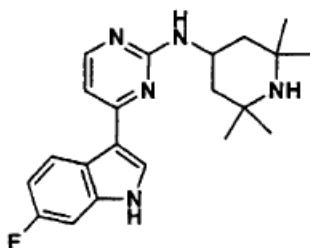
Rendimiento: 810 mg (81%).

MS (ESI): 368 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 12.20 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 6.95-7.20 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.28 (s, br, 6H), 1.12 (dd, 2H), 1.10 (s, 1H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 226

[4-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



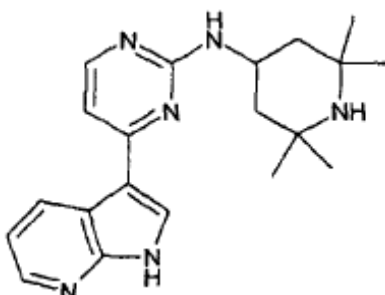
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(*tert*-butil-dimetil-silanil)-6-fluoro-1*H*-indol (preparado por medio de la protección con TBDMS de 6-fluoro-1*H*-indol) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 1.04 g (63%).

MS (ESI): 368 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 11.80 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.30-4.42 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.25 (s, br, 6H), 1.12 (dd, 2H), 1.10 (s, 1H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 227

[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



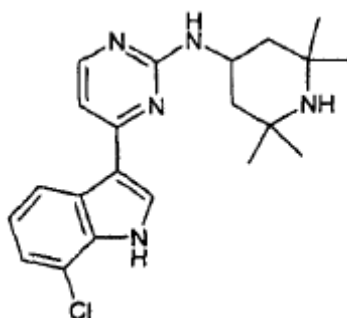
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(*tert*-butil-dimetil-silanil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparado por medio de la protección con TBDMS de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 1.60 g (63%).

MS (ESI): 351 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 12.20 (s, 1H), 8.95 (s, amplitud, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.11 (s, amplitud, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.36-4.46 (m, 1H), 1.85 (dd, 2H), 1.28 (s, amplitud, 7H), 1.13 (dd, 2H), 1.08 (s, 6H).

Ejemplo 228

[4-(7-Cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



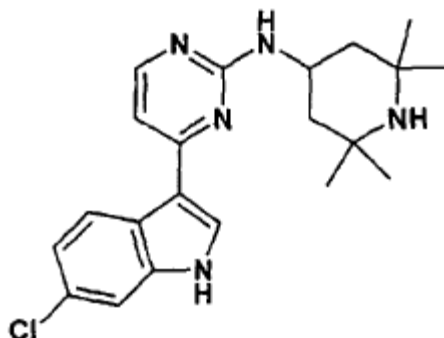
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(tert-butil-dimetil-silanil)-7-cloro-1H-indol (preparado por medio de la protección con TBDMS de 7-cloro-1H-indol utilizando procedimientos estándar) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 280 mg (34%).

5 MS (ESI): 384 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.0 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.05 (d, amplitud, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 1.95 (dd, 2H), 1.30 (s, amplitud, 7H), 1.20 (dd, 2H), 1.11 (s, 6H).

Ejemplo 229

[4-(6-Cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



10

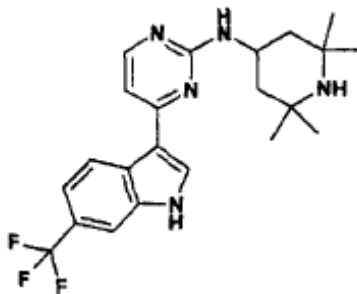
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(tert-butil-dimetil-silanil)-6-cloro-1H-indol (preparado por medio de la protección con TBDMS del 6-cloro-1H-indol, utilizando procedimientos estándar) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 650 mg (77%).

15 MS (ESI): 384 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 12.9 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.79 (d, amplitud, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 1.85 (dd, 2H), 1.28 (s, amplitud, 7H), 1.12 (dd, 2H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 230

(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il)-[4-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina



20

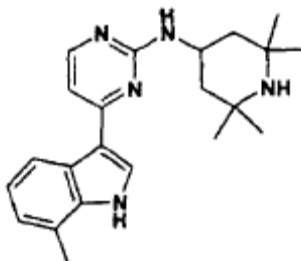
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(tert-butil-dimetil-silanil)-6-trifluorometil-1H-indol (preparado por medio de la protección con TBDMS de 6-trifluorometil-1H-indol) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión in situ del grupo protector TBDMS con cantidades catalíticas de TBAF. Rendimiento: 640 mg (77%).

25 MS (ESI): 418 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 12.1 (s, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (d, amplitud, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 1.85 (dd, 2H), 1.30 (s, amplitud, 7H), 1.14 (dd, 2H), 1.06 (s, 6H).

Ejemplo 231

[4-(7-Metil-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



5

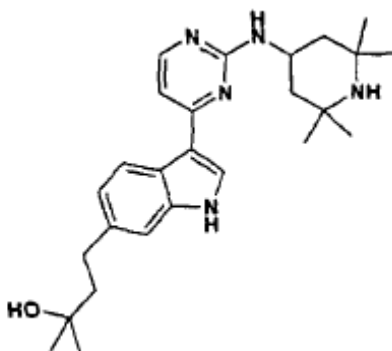
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 7-metil-1-(2-trimetilsilaniletoximatil)-1H-indol (preparado por medio de la protección SEM de 7-metil-1H-indol, utilizando procedimientos estándar) y (4-cloropirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF. Rendimiento: 190 mg (51 %).

10 MS (ESI): 364 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.8 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.70 (d, amplitud, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.87 (dd, 2H), 1.30 (s, amplitud, 7H), 1.15 (dd, 2H), 1.08 (s, 6H).

Ejemplo 232

2-Metil-4-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-butan-2-ol



15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1-(tert-butil-dimetil-silanil)-6-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-butil]-1H-indol (preparado por medio de hidrogenación con Niquel Raney del éster metílico del ácido (E)-3-(1HIndol-6-il)-acrílico, seguido por la reacción con MeMgBr (Etapa A del Método A) y protección con TBDMS de acuerdo con procedimientos estándar) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión de los grupo protectores TBDMS con HF en piridina. Rendimiento: 57 mg (17%).

20

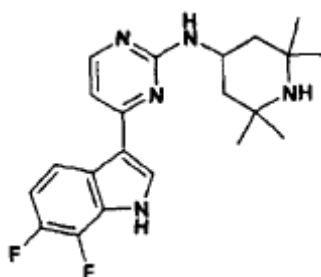
MS (ESI): 436 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 11.5 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.30 (dd, 2H), 1.95 (dd, 2H), 1.80 (dd, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.20 (s, amplitud, 7H), 1.21 (dd, 2H), 1.18 (s, 6H).

25

Ejemplo 233

[4-(6,7-Difluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



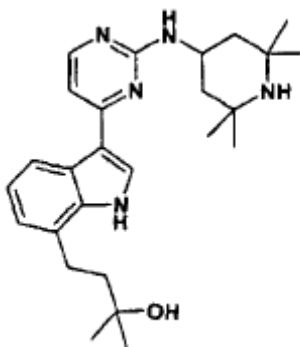
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 6,7-difluoro-1H indol protegido con SEM y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF. Rendimiento: 100 mg (27%).

5 MS (ESI): 386 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.2 (s, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 1.95 (dd, 2H), 1.32 (s, 7H), 1.22 (dd, 2H), 1.18 (s, 6H).

Ejemplo 234

2-Metil-4-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-butan-2-ol



10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 2-metil-4-[1-(2-trimetilsilaniletoximatil)-1H-indol-7-il]-butan-2-ol (preparado por medio de hidrogenación con Niquel Raney del éster metílico del ácido (E)-3-(1H-indol-7-il)-acrílico protegido con SEM, seguido por la reacción con MeMgBr (Etapa A del Método A)) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF. Rendimiento: 220 mg (35%).

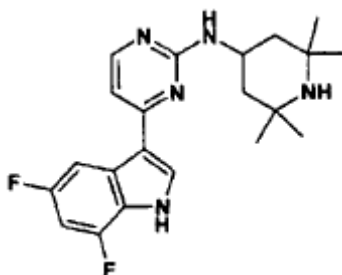
15

MS (ESI): 436 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.8 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.95 (dd, 2H), 1.86 (dd, 2H), 1.78 (dd, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.31 (s, amplitud, 7H), 1.12 (dd, 2H), 1.05 (s, 6H).

20 Ejemplo 235

[4-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



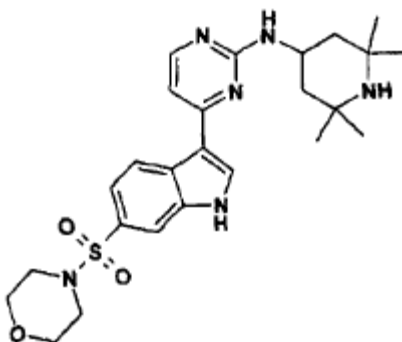
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 5,7-difluoro-1H indol protegido con SEM y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF. Rendimiento: 260 mg (63%).

5 MS (ESI): 386 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.2 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 1.95 (dd, 2H), 1.40 (s, 7H), 1.25 (dd, 2H), 1.18 (s, 6H).

Ejemplo 236

[4-[6-(Morfolina-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-iperidin-4-il)-amina



10

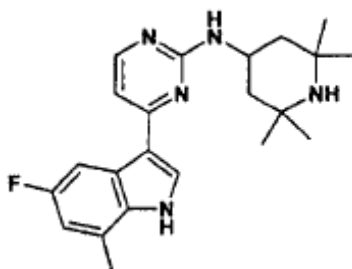
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 6-(morfolina-4-sulfonil)-1H-indol protegido con TBDMS (preparado por medio de síntesis de Batcho-Leimgruber a partir de morfolina y 4-metil-3-nitro-bencenosulfonil cloruro, J. Org. Chem. 1991, 56, 4576) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector TBDMS con TBAF. Rendimiento: 220 mg (15%).

15 MS (ESI): 499 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.0 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 1.86 (dd, 2H), 1.31 (s, amplitud, 7H), 1.12 (dd, 2H), 1.08 (s, 6H).

Ejemplo 237

20 [4-(5-Fluoro-7-metil-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



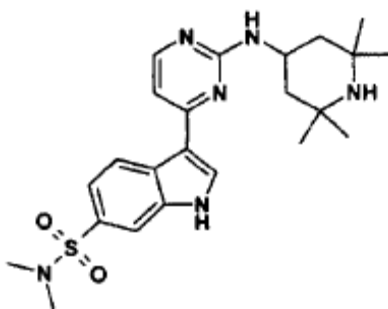
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 5-Fluoro-7-metil-1H-indol protegido con SEM (preparado por medio de síntesis de Sugawara a partir de 4-fluoro-2-metil-fenilamina, J. Med. Chem. 1990, 33, 2777) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF. Rendimiento: 2.00 g (69%).

MS (ESI): 382 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 12.9 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.95 (dd, 2H), 1.32 (s, 7H), 1.22 (dd, 2H), 1.12 (s, 6H).

Ejemplo 238

Dimetilamida del ácido 3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6- sulfónico



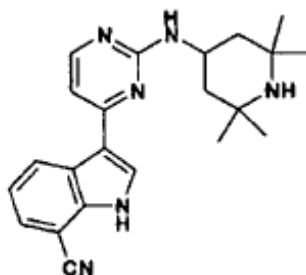
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de dimetilamida del ácido 1H-indol-6- sulfónico protegido con TBDMS y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector TBDMS con TBAF. Rendimiento: 150 mg (16%).

MS (ESI): 457 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.1 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.15 (s, amplitud, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 1.97 (dd, 2H), 1.35 (s, 7H), 1.22-1.88 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).

Ejemplo 239

3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-carbonitrilo



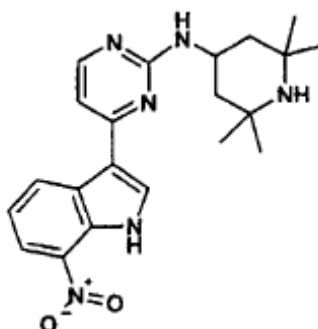
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 1H-indol-7-carbonitrilo protegido con SEM y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF. Rendimiento: 10 mg (6%).

5 MS (ESI): 375 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.3 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.12 (s, amplitud, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 1.92 (dd, 2H), 1.30 (s, amplitud, 6H), 1.21 (s, 1H), 1.15 (dd, 2H), 1.10 (s, 6H).

Ejemplo 240a

10 [4-(7-Nitro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



A una suspensión de 1.60 g (40 mmol) de hidruro de sodio en DMF (20 ml) se le adicionó 3-acetil-7-nitroindol (Org. Lett. 2000, 2, 1485-1487). Después de agitar a temperatura ambiente, durante 60 minutos, se adicionaron 6.08 g (36.5 mmol) de SEM-cloruro. La agitación se continuó, durante 16 horas. A continuación la mezcla de reacción se vertió en agua helada, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, la fase orgánica se secó (NaSO₄) y se evaporó. La cristalización a partir de etanol proporcionó 9.26 g (27.7 mmol, 83%) del indol protegido con SEM.

1 g del material descrito anteriormente se disolvió en dimetilformamida-dimetilacetil y se calentó bajo reflujo, durante 24 horas. La evaporación del exceso de DMF-dimetilacetil proporcionó una enamino-cetona en bruto, la cual se disolvió en 40 ml de 1-butanol y se trató con 2.27 g (7.7 mmol) de tetrametilpiperidil-guanidina hemisulfato y 2.13 g (15.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo, durante 16 horas, a continuación se adicionaron 200 ml de agua y la mezcla se extrajo en acetato de etilo. La eliminación del solvente produjo el producto en bruto el cual posteriormente se purificó mediante cristalización a partir de éter. De esta manera, se obtuvo un total de 0.38 g (0.7 mmol, 28 %) de pirimidina.

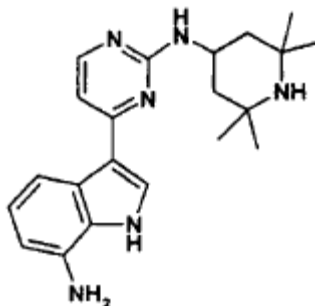
A 0.38 g de indolilo protegido con SEM-pirimidina en 30 ml de tetrahidrofurano, se le adicionó 1.0 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF). La mezcla se agitó a 60 °C, durante 16 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La eliminación del solvente y la cristalización a partir de éter produjo 0.15 g (3.9 mmol, 54 %) del compuesto del título.

MS (ESI⁺): 395 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.08 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 1.95 (dd, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.22 (t, 2H), 1.12 (s, 6H).

Ejemplo 240b

3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-ilamina



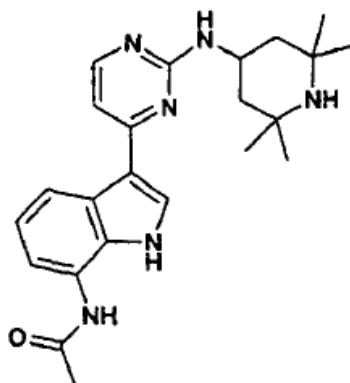
5 0.14 g (0.36 mmol) del Ejemplo 240a se hidrogenaron sobre Pd/C en 20 ml de metanol. El residuo obtenido después de la eliminación del catalizador y el solvente, se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC.

Rendimiento: 0.08 mg (0.22 mmol, 61 %).

MS (ESI+): 365 [M+H]⁺

Ejemplo 240c

N-{3-[2-(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-acetamida



10

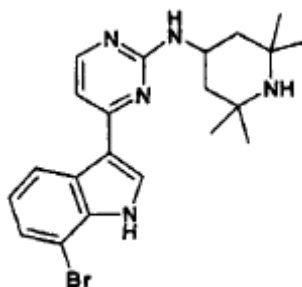
60 mg (0.167 mmol) del compuesto 240b se disolvieron en 5 ml de piridina y se adicionaron 18 mg de acetanhídrido. La agitación a temperatura ambiente se continuó, durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La purificación por medio de RP-HPLC proporcionó 0.033 mg (0.081 mmol, 49 %) del compuesto del título.

15 MS (ESI+): 407 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.94 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.40-1.10 (m, 8H), 1.08 (s, 6H).

Ejemplo 240d

[4-(7-Bromo-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



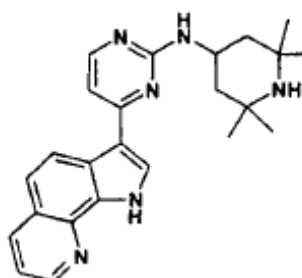
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 240a, a partir de 7-Bromo-1H-indol. Rendimiento: 15 mg (40%).

MS (ESI): 426 [M+H]⁺

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.95 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.06-6.94 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.53-4.32 (m, 1H), 1.85 (d, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.16 (t, 2H), 1.08 (s, 6H).

Ejemplo 240e

[4-(1H-Pirrol[3,2-h]quinolin-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



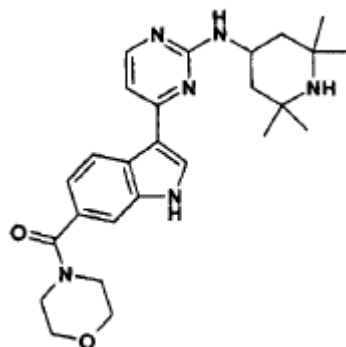
- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 240a, a partir de 1 H-pirrol[3,2-h]quinolina. Rendimiento: 15 mg (4%).

MS (ESI): 401 [M+H]⁺

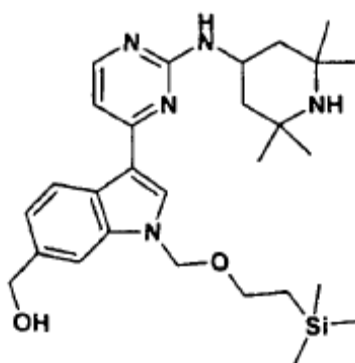
- 15 ¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.4 (s, 1H), 8.89-8.91 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.82 (s, amplitud, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 1.90 (dd, 2H), 1.40 (s, amplitud, 7H), 1.15 (dd, 2H), 1.09 (s, 6H).

Ejemplo 241

Morfolin-4-il-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-metanona

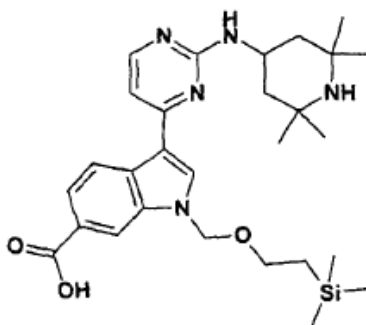


Etapa A: [3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol-6-il]-metanol



- 5 El [3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol-6-il]-metanol se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 6-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión selectiva del grupo protector TBDMS con TBAF. Rendimiento: 7.1 g (93%).

10 Etapa B: Ácido 3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol-6-carboxílico



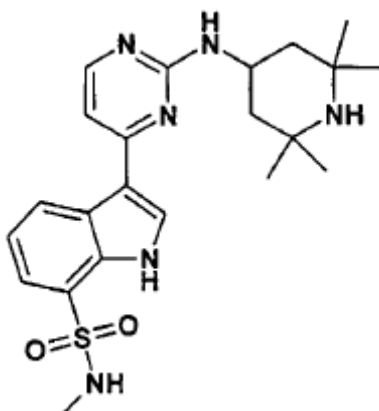
- 15 A una solución de [3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol-6-il]-metanol (7.20 g, 14.1 mmol) en DMSO (35 ml) y Et₃N (31.4 ml, 226 mmol) se le adicionó una solución de complejo piridina trióxido de azufre (6.73 g, 42.3 mmol) en DMSO (35 ml). Después de agitar, durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó y concentró. El producto en bruto se disolvió en *tert*-butanol (645 ml) y 2-metil-2-butenol (100 ml). A continuación, se
- 20 adicionó dihidrogenfosfato de sodio (4.19 g, 35.0 mmol) disuelto en agua (50 ml) seguido por clorito de sodio (7.91g, 70.0mmol) disuelto en agua (75 ml) La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró y diluyó con EtOAc bajo el cual se obtuvo un sólido de color amarillo que se utilizó sin una purificación adicional. Rendimiento: 5.00 g (69%).

Etapas C: Morfolin-4-il-[3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il]-metanona

Una suspensión de ácido 3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol-6-carboxílico (542 mg, 1.0 mmol) en dicloroetano se trató con 3 equivalentes de cloruro de tionilo. Se adicionó una gota de DMF y la solución clara se agitó a temperatura ambiente, durante 10 min. Esta solución se adicionó a una solución de morfolina (1.30 g, 14.9 mmol) en dicloroetano que contiene DMAP (5.00mg). Después de 2h la mezcla de reacción se proporcionó en una solución saturada de bicarbonato, se extrajo con DCM y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente, el residuo de color amarillo se disolvió en THF y se trató con 10 equivalentes de TBAF bajo reflujo, durante 8h. La mezcla de reacción se proporcionó en EtOAc, se lavó con NaOH 2.5M, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación vía cromatografía en silicagel (EtOAc/MeOH/amoníaco: 95/4/1 a 80/19/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 250 mg (54 %).

MS (ESI): 463 [M+H]⁺

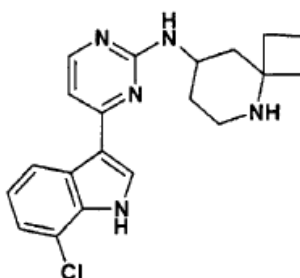
¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 13.0 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 1.85 (dd, 2H), 1.31 (s, amplitud, 7H), 1.12 (dd, 2H), 1.07 (s, 6H).

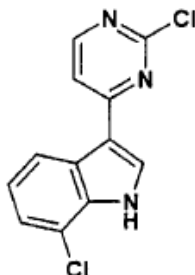
Ejemplo 242Metilamida del ácido 3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7- sulfónico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de metilamida del ácido 1H-indol-7-sulfónico protegido con SEM y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión de los grupos protectores de SEM con TBAF. Rendimiento: 70 mg (5%).

MS (ESI): 443 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 12.8 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.95 (dd, 2H), 1.32 (s, 7H), 1.21 (dd, 2H), 1.12 (s, 6H).

Ejemplo 243(5-Aza-espiro[3.5]non-il)-[4-(cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

Etapa A: 7-Cloro-3-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1H-indol

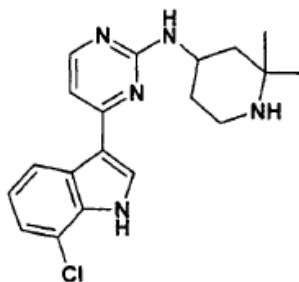
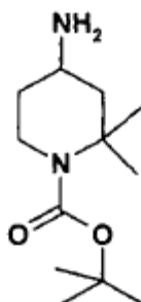
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa B del Método A, a partir de 2,4-dicloropirimidina, ácido [1-(tert-Butil-dimetil-silanil)-7-cloro-1H-indol-3-il]- borónico (preparado de forma análoga como se describe en el Ejemplo 215).

Etapa B: (5-Aza-espiro[3.5]non-il)-[4-(cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

El compuesto del título de Etapa A (56 mg, 0.2 mmol) y tertbutiléster del ácido 8-Amino-5-aza-espiro[3.5]nonano-5-carboxílico (76 mg, 0.3 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 161b) se disolvieron en 5 ml dioxano y 0.5 ml de DIEA. Esta mezcla se sometió a reflujo, durante 48 horas. El solvente se retiró y el residuo fue desprotegido de BOC con HCl 4N en dioxano. Una vez más el solvente se retiró y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea en silicagel (DCM/metanol/amoníaco: 9/1/0.1) para proporcionar el compuesto del título racémico. Rendimiento: 10 mg (36%).

MS (ESI): 368 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.45 (d, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 4H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 5H).

Ejemplo 244[4-(7-Cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2-dimetil-piperidin-4-il)-aminaEtapa A: tert-butil éster del ácido 4-Amino-2,2-dimetil-piperidina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa A del Ejemplo 161b, a partir del tert-butil éster del ácido 2,2-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxílico (EP 685468)

Etapa B: [4-(7-Cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2-dimetil-piperidin-4-il)-amina

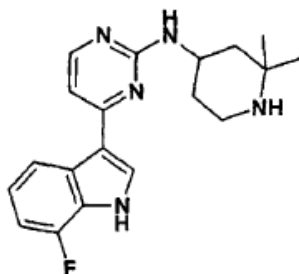
El compuesto del título racémico se preparó como se describe en el Etapa B del Ejemplo 243.

5 MS (ESI): 356 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.45 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.55-6.50 (m, 1NH), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Ejemplo 245

10 [4-(7-Fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2-dimetil-piperidin-4-il)-amina



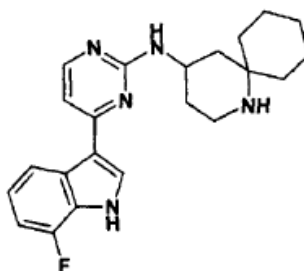
El compuesto del título racémico se preparó como se describe en el Ejemplo 244, a partir de 7-Fluoro-3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indol.

MS (ESI): 340 [M+H]⁺

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (dxd, 1H), 6.55-6.50 (m, 1NH), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

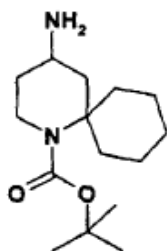
Ejemplo 246

(1-Aza-espiro[5.5]undec-4-il)-[4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina



20

Etapa A: tert-butil éster del ácido 4-Amino-1-aza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Etapa A del Ejemplo 161b, a partir de tert-butil éster del ácido 4-oxo-1-aza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico (Tetrahedron Letters 42, 4815 (2001)).

Etapa B: (1-Aza-espiro[5.5]undec-4-il)-[4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ul]-amina

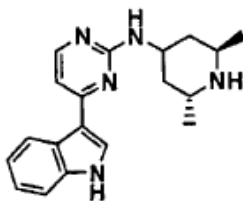
- 5 El compuesto del título racémico se preparó como se describe en el Ejemplo 244, a partir de 7-Fluoro-3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indol y tert-butil éster del ácido 4-amino-1-aza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico a partir de la etapa A.

MS (ESI): $[M+H]^+$

- 10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 120 °C): δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 1H).

Ejemplo 247

trans-(2,6-Dimetil-piperidin-4-il)-[4-(1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina



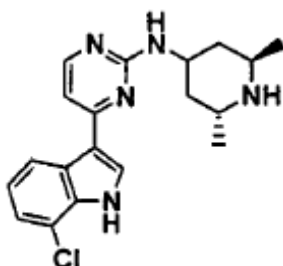
- 15 El compuesto del título racémico se preparó de manera análoga al Método A, a partir de 2,4-dicloropirimidina, ácido [1-(tertbutil-dimetil-silanil)-1H-indol-3-il] borónico (preparado por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 215) y *trans*-2,6-dimetil-piperidin-4-il amina (véase etapa A del Ejemplo 161c y WO-97/36871).

MS (ESI): 322.3 $[M+H]^+$

- 20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.62 (br d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (br d, 1H), 7.45 (br d, 1H), 7.03-7.22 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.72 (br d, 1H), 4.25 (br m, 1H), 3.33 (br m, 1H), 3.05 (br m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H), 0.9-1.9 (m, 8H).

Ejemplo 248

[4-(7-Cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-*trans*-(2,6-dimetil-peridin-4-il)-amina



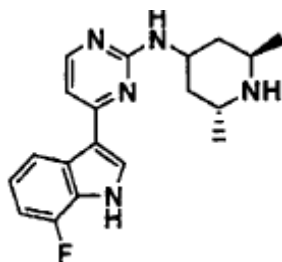
El compuesto del título racémico se preparó de manera análoga al Método A, a partir de 2,4-dicloropirimidina, ácido [1-(tertbutil-dimetil-silanil)-7-cloro-1H-indol-3-il] borónico (preparado por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 215) y *trans*-2,6-dimetil-piperidin-4-il amina (véase etapa A del Ejemplo 161c y WO-97/36871).

MS (ESI): 356.2 [M+H]⁺

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.62 (br m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (br d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.1 (br m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.83 (br d, 1H), 4.28 (br m, 1H), 3.3 (br m, 1H), 3.05 (br m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H), 0.9-1.9 (br m, 8H).

Ejemplo 249

trans-(2,6-Dimetil-piperidin-4-il)-(4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il)-amina



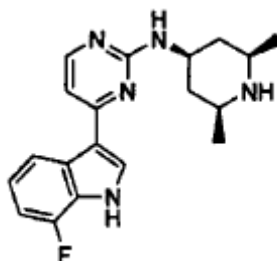
- 10 El compuesto del título racémico se preparó de manera análoga al Método A, a partir de 2,4-dicloropirimidina, ácido [1-(tertbutil-dimetil-silanil)-7-fluoro-1H-indol-3-il] borónico (preparado por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 215) y *trans*-2,6-dimetil-piperidin-4-il amina (véase etapa A del Ejemplo 161c y WO-97/36871).

MS (ESI): 340.3 [M+H]⁺

- 15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.45 (br m, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.15 (br d, 1H), 6.96-7.1 (m, 3H), 4.25 (br m, 1H), 3.35 (br m, 1H), 3.05 (br m, 1H), 1.88-1.98 (m, 2H), 0.9-1.85 (m, 8H).

Ejemplo 250

((2R,4R,6S)-2,6-Dimetil-piperidin-4-il)-[4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina



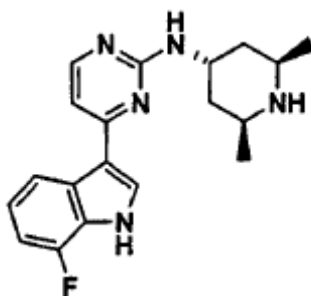
- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Método A, a partir de 2,4-dicloropirimidina, ácido [1-(tert-butildimetil-silanil)-7-cloro-1H-indol-3-il] borónico (preparado por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 215) y *cis*-2,6-dimetil-piperidin-4-il amina (separado a partir del isómero *trans*, como se describe en WO-97/36871). El isómero (2R,4R,6S) se separó a partir de la mezcla diastereomérica mediante cromatografía HPLC preparativa. La asignación estereoquímica se basa en los experimentos NOE (los datos no se muestran).

MS (ESI): 340.3 [M+H]⁺

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.03 (s, 1H), 8.43 (br m, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.16 (br d, 1H), 6.98-7.14 (m, 4H), 6.88 (br d, 1H), 3.9 (br m, 1H), 2.65-2.85 (br m, 2H), 1.8-2.08 (br m, 2H), 0.92-1.1 (br m, 2H) superposición 1.04 (d, 6H).

Ejemplo 251

((2R,4S,6S)-2,6-Dimetil-piperidin-4-il)-[4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina



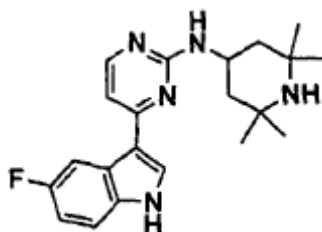
El compuesto del título se separó como el isómero (2R, 4S, 6S) a partir de la mezcla diastereomérica del Ejemplo 250 mediante cromatografía HPLC preparativa. La asignación estereoquímica se basa en los experimentos NOE (los datos no se muestran).

5 MS (ESI): 340.3 $[M+H]^+$

^1H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 12.2 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.0-7.17 (m, 4H), 6.81 (br d, 1H), 4.28 (br m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 2H), 0.98 (d, 6H).

Ejemplo 252

[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



10

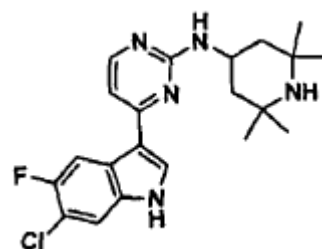
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 5-fluoro-1-(2-trimetilsilaniletoximatil)-1H-indol (preparado por medio de la protección SEM del 5-fluoro-1H-indol, utilizando procedimientos estándar) y (4-cloropirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF.

15 MS (ESI): 368.3 $[M+H]^+$

^1H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 8.27-8.5 (br m, 2H), 8.13 (br d, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.95-7.07 (br m, 2H), 6.8 (br s, 1H), 4.45 (br m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.0-1.4 (m, 14H).

Ejemplo 253

[4-(6-Cloro-5-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 6-cloro-5-fluoro-1-(2-trimetilsilaniletoximatil)-1H-indol (preparado por medio de la protección SEM de 6-cloro-5-fluoro-1H-indol utilizando

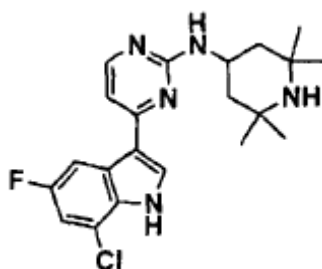
procedimientos estándar) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF.

MS (ESI): 402.2 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.45 (d, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.14 (br m, 1H), 4.45 (br m, 1H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.14-1.26 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).

Ejemplo 254

[4-(7-Cloro-5-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



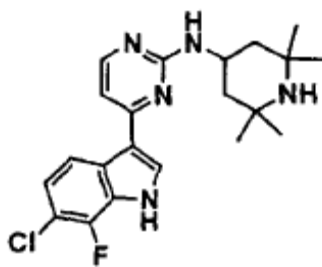
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 7-cloro-5-fluoro-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol (preparado por medio de la protección SEM de 7-cloro-5-fluoro-1H-indol, utilizando procedimientos estándar) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF.

MS (ESI): 402.2 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.3 (br m, 1H), 8.2 (br m, 2H), 7.16 (br m, 1H), 7.0 (br m, 1H), 6.15 (br m, 1H), 4.45 (br m, 1H), 1.88 - 1.97 (m, 2H), 1.1-1.4 (m, 14H).

Ejemplo 255

[4-(6-Cloro-7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 215, a partir de 6-cloro-7-fluoro-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol (preparado por medio de la protección SEM de 6-cloro-7-fluoro-1H-indol, utilizando procedimientos estándar) y (4-cloro-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, seguido por la escisión del grupo protector SEM con TBAF.

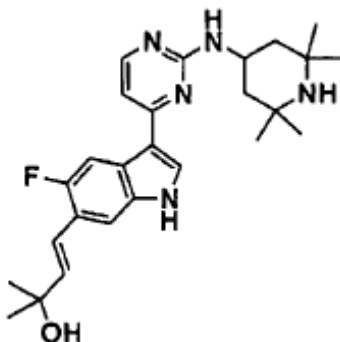
MS (ESI): 402.2 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.48 (br m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (br d, 1H), 7.1 (br m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.88 (br m, 1H), 4.4 (br m, 1H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.0-1.65 (m, 14H).

Los siguientes Ejemplos (256 a 263) se prepararon mediante el **Procedimiento General**, para la olefinación de Heck de derivados de cloro-indol con las olefinas apropiadas, descrito a continuación, en el Ejemplo 256.

Ejemplo 256

(E)-4-[5-Fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il]-2-metil-but-3-en-2-ol



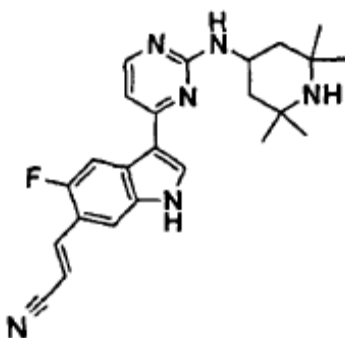
El intermedio protegido con SEM {4-[6-Cloro-5-fluoro-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, obtenido a partir del Ejemplo 253, (200 mg, 0.38 mmol) se suspendió en 2 ml de dioxano y se mezcló con 5 equivalentes de 2-metil-but-3-en-2-ol y 5 equivalentes de dicitclohexil-metilamina. A esta mezcla, se le adicionaron 0.03 equivalentes de Pd(t-Bu₃P)₂ y el vial se cerró con un septum hermético. A continuación, el vial se colocó en un reactor de microondas Smith-Creator™ y se calentó a 160 °C, durante 600 segundos. Después del enfriamiento, El precipitado formado se separó por filtración, se volvió a disolver en metanol y se filtró a través de una almohadilla de silicagel para eliminar el catalizador. La solución se evaporó para proporcionar (E)-4-[5-Fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximatil)-1H-indol-6-il]-2-metil-but-3-en-2-ol en bruto, el cual se trató posteriormente con TBAF en THF para eliminar el grupo protector SEM. Después de la purificación mediante cromatografía HPLC preparativa se obtuvo el producto base deseado. Rendimiento: 40%.

MS (ESI): 452.3 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.25-8.4 (br m, 2H), 8.14 (br d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.7-6.85 (br m, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.48 (br m, 1H), 1.8-1.88 (m, 2H), 1.0-1.4 (m, 20H).

Ejemplo 257

(E)-3-[5-Fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il]-acrilonitrilo



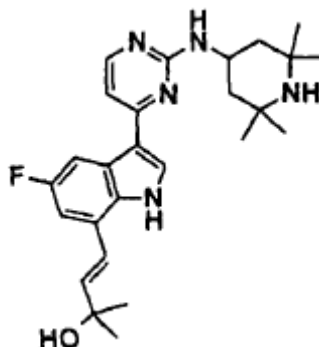
El compuesto del título se preparó por medio del procedimiento general de Heck descrito en el Ejemplo 256, utilizando el intermedio protegido de SEM del Ejemplo 253 y acrilonitrilo, seguido por la desprotección de TBAF del grupo SEM.

MS (ESI): 419.3 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.48 (br s, 1H), 8.17 (br d, 1H), 7.83 (br d, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.96-7.06 (br m, 2H), 6.85 (br m, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.45 (br m, 1H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.0-1.4 (m, 14H).

Ejemplo 258

(E)-4-[5-Fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-peridin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il]-2-metil-but-3-en-2-ol



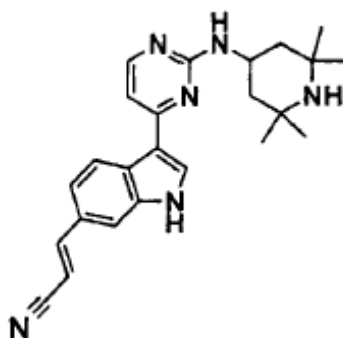
El compuesto del título se preparó por medio del procedimiento general de Heck descrito en el Ejemplo 256, utilizando el intermedio protegido de SEM del Ejemplo 254 y 2-metil-but-3-en-2-ol, seguido por desprotección de TBAF del grupo SEM.

5 MS (ESI): 452.3 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.1-8.4 (br m, 3H), 7.20 (br d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.8 (br s, 1H), 6.6 (m, 1H), 4.7 (br s, 1H), 4.5 (br s, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.05-1.45 (br m, 20H).

Ejemplo 259

(E)-3-{3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-acrilonitrilo



10

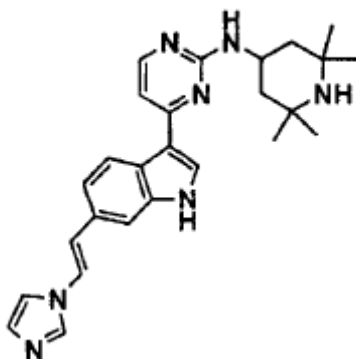
El compuesto del título se preparó por medio del procedimiento general de Heck descrito en el Ejemplo 256, utilizando el intermedio protegido de SEM del Ejemplo 229 y acrilonitrilo, seguido por desprotección de TBAF del grupo SEM.

MS (ESI): 401.3 [M+H]⁺

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.65 (br m, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.17 (br d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.4 (br m, 1H), 7.04 (br d, 1H), 6.8 (br m, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.45 (br m, 1H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.0-1.4 (m, 14H).

Ejemplo 260

{4-[6-((E)-2-Imidazol-1-il-vinil)-1H-indol-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



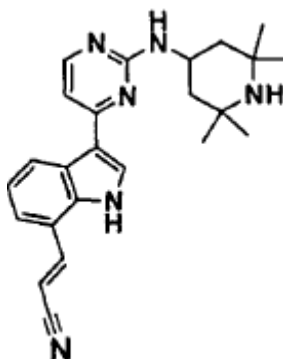
El compuesto del título se preparó por medio del procedimiento general de Heck descrito en el Ejemplo 256, utilizando el intermedio protegido de SEM del Ejemplo 229 y 1-vinil-1H-imidazole, seguido por desprotección de TBAF del grupo SEM.

5 MS (ESI): 442.3 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.62 (br d, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.15 (br d, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.25 (br d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.75 (br d, 1H), 4.47 (br m, 1H), 1.9-1.95 (m, 2H), 1.05-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 261

10 (E)-3-{3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-acrilonitrilo



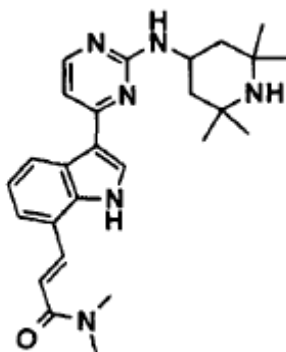
El compuesto del título se preparó por medio del procedimiento general de Heck descrito en el Ejemplo 256, utilizando el intermedio protegido de SEM del Ejemplo 228 y acrilonitrilo, seguido por desprotección de TBAF del grupo SEM.

15 MS (ESI): 401.3 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.66 (br d, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.28 (br d, 1H), 7.0-7.2 (br m, 3H), 6.8 (br d, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.45 (br m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.0-1.4 (m, 14H).

Ejemplo 262

(E)-N,N-Dimetil-3-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-acrilamida



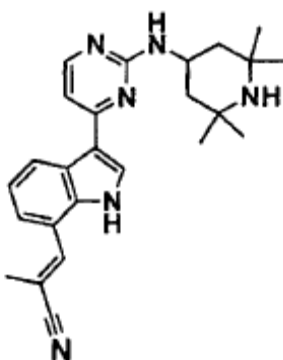
El compuesto del título se preparó por medio del procedimiento general de Heck descrito en el Ejemplo 256, utilizando el intermedio protegido de SEM del Ejemplo 228 y N,N-dimetil-acrilamida, seguido por la desprotección de TBAF del grupo SEM.

5 MS (ESI): 447.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.72 (br d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (br d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.68 (br d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.1 (br s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.76 (br d, 1H), 4.46 (br m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.0-1.4 (m, 14H).

Ejemplo 263

10 (E)-2-Metil-3-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-acrilonitrilo



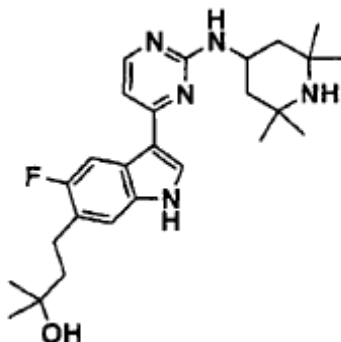
El compuesto del título se preparó por medio del procedimiento general de Heck descrito en el Ejemplo 256, utilizando el intermedio protegido de SEM del Ejemplo 228 y 2-metil-acrilonitrilo, seguido por la desprotección de TBAF del grupo SEM. También se observe, la formación de aproximadamente 20% del Isómero (Z).

15 MS (ESI): 415.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.75 (br m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (br m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (br d, 1H), 7.15 (br m, 1H), 7.05 (br d, 1H), 6.8 (br d, 1H), 4.45 (br m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.05-1.4 (m, 14H).

Ejemplo 264

4-{5-Fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-2-metil-butan-2-ol



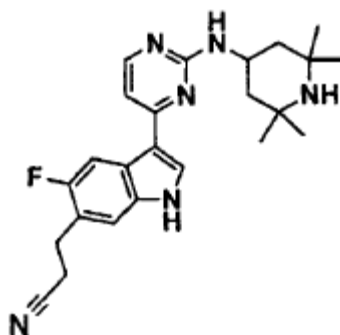
El compuesto del título se preparó por medio de hidrogenación catalítica del Ejemplo 256 con Pd/C en metanol.

MS (ESI): 454.3 [M+H]⁺

5 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.2-8.35 (br m, 2H), 8.13 (br d, 1H), 7.28 (br d, 1H), 6.97 (br d, 1H), 6.75 (br m, 1H), 4.45 (br m, 1H), 4.3 (s, 1H), 2.7-2.8 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.0-1.4 (m, 20H).

Ejemplo 265

3-{5-Fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-propionitrilo



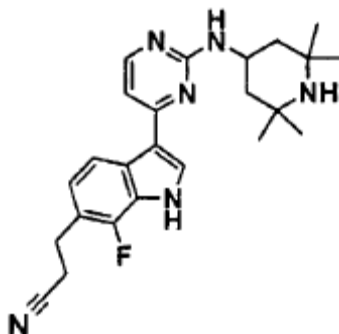
El compuesto del título se preparó por medio de hidrogenación catalítica del Ejemplo 257 con Pd/C en metanol.

10 MS (ESI): 421.3 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.25-8.45 (br m, 2H), 8.15 (br d, 1H), 7.43 (br d, 1H), 6.99 (br d, 1H), 4.45 (br m, 1H), 3.04 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.0-1.4 (m, 14H).

Ejemplo 266

3-{7-Fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-propionitrilo



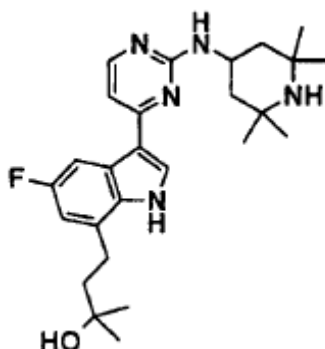
El compuesto del título se preparó por medio del procedimiento general de Heck descrito en el Ejemplo 256, utilizando el intermedio protegido de SEM del Ejemplo 255 y acrilonitrilo, seguido por la desprotección de TBAF del grupo SEM y la hidrogenación catalítica con Pd/C en metanol.

MS (ESI): 421.3 [M+H]⁺

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.4 (br d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (br d, 1H), 6.73-7.07 (br m, 3H), 4.43 (br m, 1H), 3.06 (br t, 2H), 2.86 (br t, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.05-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 267

4-{5-Fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-2-metil-butan-2-ol



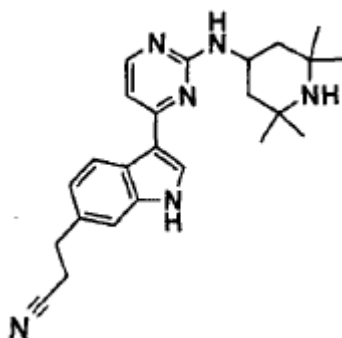
- 10 El compuesto del título se preparó por medio de hidrogenación catalítica del Ejemplo 258 con Pd/C en metanol.

MS (ESI): 454.3 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05-8.25 (br m, 2H), 7.0 (br d, 1H), 6.82 (br d, 1H), 6.72 (br m, 1H), 4.45 (br m, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 4H), 1.0-1.4 (m, 14H).

Ejemplo 268

- 15 3-{3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-propionitrilo



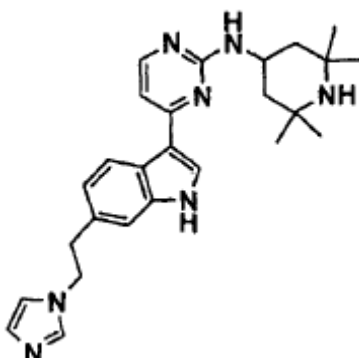
El compuesto del título se preparó por medio de hidrogenación catalítica del Ejemplo 259 con Pd/C en metanol.

MS (ESI): 403.3 [M+H]⁺

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.53 (br m, 1H), 8.24 (br d, 1H), 8.16 (br d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.0-7.15 (m, 3H), 4.5 (br m, 1H), 3.0 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 1.2-1.65 (m, 14H).

Ejemplo 269

{4-[6-(2-Imidazol-1-il-etil)-1H-indol-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina



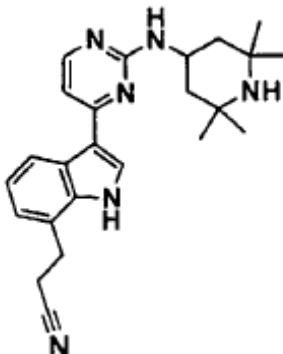
El compuesto del título se preparó por medio de hidrogenación catalítica del Ejemplo 260 con Pd/C en metanol.

MS (ESI): 444.3 [M+H]⁺

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 120 °C): δ (ppm) 8.42 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H), 5.95 (br m, 1H), 4.45 (br m, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.17 (t, 3H), 1.9-1.97 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.14-1.24 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).

Ejemplo 270

3-[3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il]-propionitrilo



10

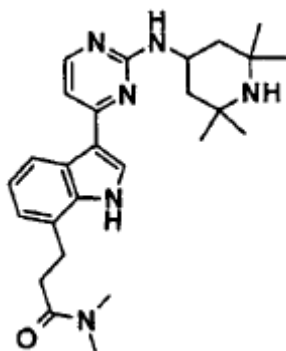
El compuesto del título se preparó por medio de hidrogenación catalítica del Ejemplo 261 con Pd/C en metanol.

MS (ESI): 403.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.57 (br d, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.14 (br d, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.0-7.07 (m, 2H), 6.74 (br d, 1H), 4.46 (br m, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.05-1.4 (m, 14H).

15 Ejemplo 271

N,N-Dimetil-3-[3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il]-propionamida



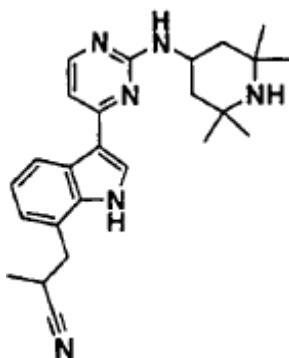
El compuesto del título se preparó por medio de hidrogenación catalítica del Ejemplo 262 con Pd/C en metanol.

MS (ESI): 449.3 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.95 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.23 (br d, 1H), 8.17 (br d, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.95-7.2 (m, 3H), 4.55 (br m, 1H), 3.11 (br t, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.71 (br t, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.35-1.6 (m, 14H).

Ejemplo 272

2-Metil-3-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-propionitrilo



El compuesto del título se preparó por medio de hidrogenación catalítica del Ejemplo 263 con Pd/C en metanol.

MS (ESI): 417.3 [M+H]⁺

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.58 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (br d, 1H), 7.0-7.12 (m, 3H), 6.73 (br d, 1H), 4.45 (br m, 1H), 3.1-3.25 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.05-1.35 (m, 17H).

Los Agentes de la Invención, como se define anteriormente, por ejemplo, de fórmula I, II y III como se ejemplifica en particular, en forma libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, muestran actividad farmacológica y son útiles como productos farmacéuticos, por ejemplo, para la terapia, en el tratamiento de las enfermedades y condiciones como se revela más adelante.

En particular, los Agentes de la invención son potentes inhibidores de IKK y por lo tanto tienen potencial para uso farmacéutico en el tratamiento de enfermedades y condiciones médicas mediadas por IKK. En particular, como inhibidores de IKK, los Agentes de la Invención pueden actuar para inhibir o incluso bloquear la expresión del gen NFκB activado y por lo tanto actuar para inhibir la producción de citoquinas inflamatorias, tal como TNF-α e IL-1, y también bloquear potencialmente los efectos de estas citoquinas sobre sus células diana. Estas y otras actividades farmacológicas de los Agentes de la Invención como puede demostrarse en métodos de prueba estándar, por ejemplo como se revela a continuación:

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES - Ensayo de quinasa IκB y ensayo de degradación IκB

Expresión y purificación del sustrato I κ B α recombinante. El ADNc que codifica el I κ B α humano fue clonado en el vector pET17b (Novagen, Inc., Madison, Wisconsin, EE.UU.) y la proteína de I κ B α recombinante se expresó en la cepa de *E. coli* BL21 DE3 pLysS (Novagen, Inc., Madison, Wisconsin, EE.UU.) de acuerdo con las especificaciones de los proveedores y se purificó de la siguiente manera (todas las etapas a 0-4 °C). 3 g de pellet celular húmedo se volvieron a suspender en 10 ml de solución reguladora Tris / HCl 50 mM a pH 8,0, que contiene DTE 1 mM, y se sonicó en hielo (3 x 1 min). El homogeneizado resultante se centrifugó en un rotor Beckman JA-20 (Beckmann Instruments, Fullerton, CA, EE.UU.) a 15.000 rpm durante 15 minutos y la proteína I κ B α se precipitó a partir del sobrenadante mediante la adición de sulfato de amonio al 15% (p/v). Después de la incubación durante 15 minutos y la centrifugación en un rotor Beckman JA-20 a 14.000 rpm durante 12 minutos, el pellet se disolvió en 20 ml de Tris/HCl 50M a pH 8,0, que contiene DTE 1 mM, y se cargó en una columna Q Sepharose Fast Flow de 35 ml (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia) equilibrada con la misma solución reguladora. Las proteínas unidas se eluyeron con un gradiente lineal de NaCl 0-1 M. I κ B α que contiene fracciones, que eluyeron entre 0.55 y 0.6 M de sal, se combinaron, se congelaron por el goteo de la solución en nitrógeno líquido, y se almacenaron a -80 °C. Los rendimientos típicos fueron de 2-7 mg de proteína pura por litro de cultivo de células *E. coli*.

Purificación de quinasa I κ B. La quinasa I κ B se purificó a partir de células HeLa estimuladas con TNF α . Las células HeLa se mantuvieron en medio RPMI 1640 (GIBCO BRL, Life Technologies AG, Basilea, Suiza) suplementado con suero de ternera fetal al 5%, 446 mg / l de L-alanil-L-glutamina, mercaptoetanol 50 μ M. Durante 12 horas antes de la estimulación, las células fueron privadas en un medio libre de suero RPMI 1640 suplementado con L-alanil-L-glutamina, mercaptoetanol 50 μ M, 100 UI/ml de penicilina (GIBCO BRL, Life Technologies AG, Basilea, Suiza) y 100 μ g / ml de estreptomycin (GIBCO BRL, Life Technologies AG, Basilea, Suiza). Las células privadas fueron estimuladas con 50 ng / ml TNF α durante 5 min a 37 °C, inmediatamente se enfriaron a 4 °C y se recolectaron por centrifugación. Todas las etapas posteriores se realizaron a 4 °C o en hielo. Las células HeLa se suspendieron en una solución reguladora de extracción enfriada con hielo (Tris / HCl 10 mM a pH 7,5, que contiene KCl 10 mM, EDTA 1 mM, DTE 1 mM y 100 μ g / ml de PMSF) y se lisaron mediante 20 golpes en un homogenizador Dounce con una pistilo B. La centrifugación en un rotor Beckman JA-20 durante 30 minutos a 12.000 rpm y luego en un rotor Beckman Ti 45 a 42.000 rpm durante 2 horas proporcionó el sobrenadante post-ribosomal del cual se precipitaron las proteínas con sulfato de amonio de una forma gradual: adición de sulfato de amonio a una concentración de 8% (p/v), la incubación durante 15 min y centrifugación en un rotor Beckman JA-20 a 14.000 rpm fue seguida por una segunda etapa de precipitación en 31% (p/v) de sulfato de amonio. Después de un período de incubación de 15 min y la centrifugación en un rotor Beckman JA-20 a 14.000 rpm el último pellet se disolvió en 50 ml de solución reguladora Tris / HCl 25 mM a pH 8,0, que contiene DTE 1 mM, y se dializó extensivamente contra la misma solución reguladora. A continuación, la solución de proteína se cargó en una columna Q-Sepharose Fast Flow de 300 ml, que se equilibró con la solución reguladora de diálisis anterior. Las proteínas unidas se eluyeron con un gradiente de NaCl 0-1 M. La actividad de la quinasa I κ B, que eluye de la columna entre 300 mM y 350 mM de NaCl, se concentró por ultrafiltración con 10 filtros Amicon PM (Amicon, Inc., Beverly, MA, EE.UU.). Después, la solución de proteína concentrada se pasó sobre una columna de Sephacryl S300 (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia) desarrollada en solución reguladora Tris / HCl 25 mM a pH 8,0, que contiene NaCl 150 mM y DTE 1 mM. Las fracciones que contienen quinasa I κ B se combinaron, se cargaron en una columna MonoQ (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia) y se eluyeron con un gradiente lineal de NaCl 0,15-0,5 M en 25 mM Tris / HCl, pH 8,0, DTE 1 mM. La quinasa I κ B purificada se almacenó congelada a -80 °C hasta su uso posterior.

Ensayo de actividad quinasa I κ B. Las placas Nunc-inmuno MaxiSorp (Life Technologies AG, Basilea, Suiza) se recubrieron durante 2 horas a temperatura ambiente con 50 μ l / pozo de I κ B α 25 μ M en 50 mM Tris / HCl a pH 8,0, DTE 1 mM. Después de bloquear durante 1 hora con una solución de 2% (p/v) de BSA en solución reguladora PBS, las placas se lavaron 5 veces con PBS que contenía 0.05% (v/v) de Tween 20. La reacción de la quinasa se realizó en solución reguladora Tris / HCl 50 mM a pH 8,0, que contiene MgCl₂ 10 mM y DTE 1 mM. El sustrato ATP se utilizó a una concentración de 10 μ M y se inició la reacción mediante la adición de la quinasa I κ B purificada. Para la medición de la inhibición de la quinasa I κ B por los compuestos, los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO y se adicionaron a la reacción de la enzima antes de la adición de la quinasa. Después de 20-90 minutos a temperatura ambiente la reacción se terminó mediante el lavado con PBS/0.05% (v/v) de Tween 20. El I κ B α fosforilado fue detectado entonces usando un anticuerpo I κ B α -fosfoespecífico (Ser32) (New England Biolabs, Beverly, MA, EE.UU., cat. # 9041S) en combinación con un anticuerpo anti-IgG de conejo conjugado de peroxidasa de rábano (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EE.UU.) y el empleo de sustrato POD BM azul (Roche Diagnostics AG, Basilea, Suiza) de la siguiente manera. El primer anticuerpo I κ B α -fosfoespecífico, se diluyó 1: 1500 con PBS, 2% (p/v) de BSA, 0,05% (v / v) de Tween 20 y se adiciona a los pozos. Después de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente, las placas se lavaron 5 veces con PBS que contenía 0,05% (v / v) de Tween 20. El segundo anticuerpo, se diluyó 1: 3000 con PBS, 2% (p/v) de BSA, 0,05% (v / v) de Tween 20, a continuación, se adicionaron a los pozos y las placas se dejaron incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 5 etapas de lavado con PBS, 2% (p/v) de BSA, 0,05% (v/v) de Tween 20, 50 μ l de sustrato POD BM azul se adicionaron a cada pozo. La reacción de color se detuvo mediante la adición de 50 μ l de H₂SO₄ 2.25 M y la absorbancia de los pozos se midió a 450 nm frente a 650 nm. Cada compuesto se ensayó dos veces por duplicado y el cálculo de los valores de Cl₅₀ se realizó utilizando el software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San

Diego, CA, EE.UU.). Los Agentes de la Invención por lo general tienen valores de IC₅₀ cuando se mide en el ensayo anterior en el intervalo de 20 a 1000 nM.

Ensayo de degradación IκBα. Las células THP-1 se mantuvieron en medio RPMI 1640 con Glutamax-I (GIBCO BRL, Life Technologies AG, Basilea, Suiza) suplementado con suero fetal de ternera al 10%, 100 U / ml de penicilina y 100 µg / ml de estreptomycin. Para el ensayo, las células se transfirieron a placas de 96 pozos (Nunc, Life Technologies AG, Basilea, Suiza, Cat. # 245128) a una densidad de 600 000 células/pozo y se estimularon con 10 ng/ml de TNFα durante 12 minutos a temperatura ambiente. Para medir la inhibición de la degradación IκBα estimulada por TNF, mediante los compuestos, los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se adicionaron a la suspensión de células antes de la adición de TNFα. Después de la incubación, las placas se centrifugaron a 1200 rpm en una Heraeus Megafuge 2.0R (Heraeus AG, Zurich, Suiza), se descartaron los sobrenadantes, y el pellet celular se disolvió en 50 µl/pozo de solución reguladora de muestra Laemmli (Bio-Rad Laboratories AG, Glattbrugg, Switzerland, cat. #161-0737) suplementada con 5% (v / v) de 2-mercaptoetanol. La concentración de IκBα en las muestras individuales se analizó por transferencia Western usando geles de Tris-glicina NOVEX al 10% (Invitrogen, Life Technologies AG, Basilea, Suiza) y los reactivos de detección ECL + Plus Western Blotting (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. El anticuerpo primario fue un anticuerpo anti-IκBα (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EE.UU., cat # sc-371) diluido 1: 1000 y el anticuerpo secundario un anticuerpo de cabra conjugado IgG anti-conejo-HRP (Bio-Rad Laboratories AG, Glattbrugg, Suiza, cat. # 172 a 1.019). Cada compuesto se ensayó por duplicado y la estimación de los valores de IC₅₀ se realizó con base en barrido densitométrico o inspección visual. Los Agentes de la invención por lo general tienen valores de IC₅₀ cuando se mide en el ensayo anterior en el intervalo de 0,5 a 30 µM.

Ensayo de inhibición de liberación de TNF-α a partir de hPBMCs

Las células mononucleares de sangre periférica humana (hPBMCs) se preparan a partir de la sangre periférica de voluntarios sanos usando la separación por densidad de Ficoll-Hypaque de acuerdo con el método de Hansell et al., J. Imm. Methods (1991) 145: 105. y se utiliza a una concentración de 10⁵ células / pozo en RPMI 1640 más 10% de FCS. Las células se incuban con diluciones en serie de los compuestos de ensayo durante 30 minutos a 37 °C antes de la adición de IFNγ (100 U/ml) y LPS (5 mg/ml) y posteriormente se incuban adicionalmente durante tres horas. La incubación se termina por centrifugación a 1400 RPM durante 10 min. Se mide el TNF-α en el sobrenadante usando un ELISA comercial (Innotest hTNFα, disponible de Innogenetics NV, Zwijnaarde, Bélgica). Los Agentes de la Invención se han probado a concentraciones de 0 a 10 mM. Por lo general, los Agentes de la Invención ejemplificados suprimen la liberación de TNF en este ensayo con valores de IC₅₀ que varían entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 3000 nM o menos cuando se prueban en este ensayo.

Ensayo para la inhibición de Producción de TNF-α en ratones estimulados con LPS

La inyección de lipopolisacárido (LPS) induce una liberación rápida del factor de necrosis tumoral soluble (TNF-α) en la periferia. Este modelo se puede utilizar para analizar los bloqueadores prospectivos de la liberación de TNF in vivo.

LPS (20 mg / kg) se inyecta i.v., en ratones OF1 (hembra, 8 semanas de edad). Una (1) hora más tarde se extrae la sangre de los animales y los niveles de TNF se analizan en el plasma mediante un método de ELISA usando un anticuerpo para TNF-α. Usando 20 mg/kg de los niveles de LPS de hasta 15 ng de TNF-α/ml de plasma generalmente se inducen. Los compuestos a ser evaluados se dan por vía oral o s.c. 1 a 4 horas antes de la inyección de LPS. La inhibición de la liberación de TNF inducida por LPS se toma como la lectura.

Los Agentes de la Invención inhiben por lo general la producción de TNF en la medida de hasta aproximadamente 50% o más en el ensayo anterior cuando se administró a 30 mg/kg p.o., i.v. o s.c..

Como se indica en los ensayos anteriores los Agentes de la Invención son potentes inhibidores de la liberación de TNF-α. En consecuencia, los Nuevos Compuestos tienen utilidad farmacéutica como sigue:

Los Agentes de la Invención son útiles para la profilaxis y tratamiento de enfermedades o estados patológicos mediados por las citoquinas tales como TNFα e IL-1, por ejemplo, condiciones inflamatorias, enfermedades autoinmunes, infecciones virales graves, y rechazo de trasplantes de órgano o tejido, por ejemplo, para el tratamiento de receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea y para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, tal como después de trasplantes de médula ósea. Además, los Agentes de la Invención son útiles para el tratamiento del cáncer.

Los Agentes de la Invención son particularmente útiles para el tratamiento, prevención, o mejora de una enfermedad autoinmune y de estados inflamatorios, en particular estados inflamatorios con una etiología que incluye un componente autoinmune tal como artritis (por ejemplo artritis reumatoide, artritis crónica progresiva y artritis

deformante) y enfermedades reumáticas. Enfermedades autoinmunes específicas para las cuales los Agentes de la Invención se pueden emplear incluyen trastornos hematológicos autoinmunes (incluyendo, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, esprue idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune (incluyendo, por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, Enfermedad Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo).

Los Agentes de la Invención también son útiles para el tratamiento, prevención, o mejora de asma, bronquitis, neumooniosis, enfisema pulmonar, y otras enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias.

Los Agentes de la Invención son útiles para tratar indeseables reacciones inflamatorias agudas e hiperagudas que están mediadas por TNF, especialmente por TNF α , por ejemplo, infecciones agudas, por ejemplo choque séptico (por ejemplo, choque endotóxico y síndrome de dificultad respiratoria del adulto), meningitis, neumonía; y quemaduras graves; y para el tratamiento de la caquexia o síndrome de emaciación asociado con la liberación mórbida de TNF, consiguiente a la infección, cáncer o disfunción de órganos, especialmente la caquexia relacionada con el SIDA, por ejemplo, asociada con o una consecuencia de la infección por VIH.

Los Agentes de la Invención también son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, encefalitis aguda, lesión cerebral, esclerosis múltiple incluyendo desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en la esclerosis múltiple y enfermedades inflamatorias del sistema nervioso, tales como neuroinflamatoria y accidente cerebrovascular.

Los tratamientos ventajosos con Agentes de la Invención pueden dar lugar a la inhibición de la actividad COX-2 y como tal, los Agentes de la Invención pueden convenientemente tener las siguientes aplicaciones adicionales. Por lo tanto, los Agentes de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de trastornos dependientes de la ciclooxigenasa en mamíferos, incluyendo inflamación, piresis, dolor, osteoartritis, artritis reumatoide, migraña, enfermedades neurodegenerativas (tales como esclerosis múltiple), enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, asma, lupus y psoriasis.

Los Agentes de la invención son útiles además para el tratamiento de neoplasias particularmente neoplasia que produce prostaglandinas o que expresa la ciclooxigenasa, incluyendo tanto tumores benignos como cancerosos, crecimientos y pólipos. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de cualquier neoplasia como por ejemplo se expone en International Patent Application Publication No. WO 98/16227, publicada el de Abril de 1998, en particular la neoplasia derivada de células epiteliales. Los compuestos de la presente invención son útiles en particular para el tratamiento de cáncer de hígado, vejiga, páncreas, ovario, próstata, cervical, pulmón y mama y, especialmente cáncer gastrointestinal, por ejemplo cáncer de colon, y cáncer de piel, por ejemplo cánceres de células escamosas o células basales y melanoma.

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento debe entenderse como que incluye modos terapéuticos y profilácticos de terapia, por ejemplo, en relación con el tratamiento de neoplasia, terapia para prevenir la aparición de neoplasia evidente clínica o preclínicamente, o para la prevención de la iniciación de células malignas o para detener o revertir la progresión de lesiones pre malignas a células malignas, así como la prevención o inhibición del crecimiento de neoplasia o metástasis. En este contexto, la presente invención, en particular, se debe entender como que abarca el uso de agentes de la presente invención para la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición o la prevención del desarrollo de cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma de células basales o escamosas como consecuencia de exposición a la luz UV, por ejemplo, resultante de la exposición crónica al sol.

Los Agentes de la Invención también se pueden utilizar en aplicaciones oculares que incluyen el tratamiento de trastornos oculares, en particular de trastornos inflamatorios oculares, de dolor ocular que incluye dolor asociado con cirugía ocular tal como PRK o cirugía de cataratas, de alergia ocular, de fotofobia de diversas etiologías, de la presión intraocular elevada (en glaucoma) al inhibir la producción de proteína en la malla trabecular inducible como respuesta a glucocorticoides (TIGR), y de la enfermedad del ojo seco.

Los Agentes de la Invención son particularmente útiles para tratar enfermedades del metabolismo óseo incluyendo osteoartritis, osteoporosis y otras artritis inflamatorias.

Los Agentes de la Invención se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo en forma de soluciones para beber, comprimidos o cápsulas o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables. Normalmente, se prefieren las formas de dosificación oral de administración sistémica, aunque para algunas indicaciones los Agentes de la Invención también pueden

administrarse por vía tópica o por vía dérmica, por ejemplo, en forma de una crema dérmica o gel o preparación similar o, para los propósitos de aplicación en el ojo, en forma de una preparación de crema, gel o gotas oculares ocular; o se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, para tratar el asma. Las formas de dosificación unitaria apropiadas para la administración oral comprenden, por ejemplo de 25 a 250 mg del Agente de la Invención por dosificación unitaria.

De acuerdo con lo anterior la presente divulgación también provee en una modalidad en serie adicional:

A. Un método para inhibir la producción de TNF soluble, especialmente $\text{TNF}\alpha$, o para reducir la inflamación en un sujeto (esto es, un mamífero, especialmente un ser humano) en necesidad de dicho tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un Agente de la Invención, o un método para tratar cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente, particularmente un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria o autoinmune, por ejemplo, la artritis reumatoide, o aliviar uno o más síntomas de cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente.

Como otras modalidades de la invención, la presente invención se refiere a:

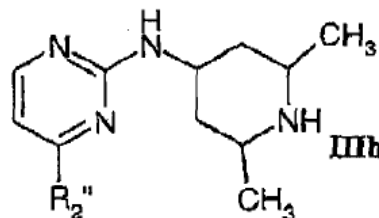
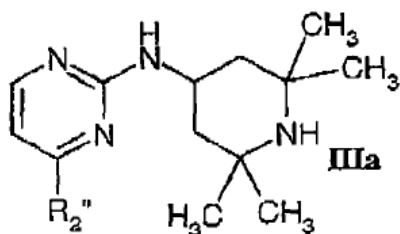
B. Un agente de la invención para uso como un producto farmacéutico, por ejemplo, para su uso como un agente inmunosupresor o antiinflamatorio o para su uso en la prevención, mejora o tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se describe anteriormente, por ejemplo, una enfermedad o afección autoinmune o inflamatoria.

C. Una composición farmacéutica que comprende un Agente de la Invención en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, para uso como un agente inmunosupresor o antiinflamatorio o para su uso en la prevención, mejora o tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se describe anteriormente, por ejemplo, una enfermedad o condición autoinmune o inflamatoria.

D. Uso de un agente de la invención en la fabricación de un medicamento para uso como un agente inmunosupresor o antiinflamatorio o para su uso en la prevención, mejora o tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se describe anteriormente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune de la enfermedad o condición inflamatoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IIIa o IIIb o una sal de este farmacéuticamente aceptable



en donde

5 R2'' es opcionalmente sustituido por fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridinilo, naftalenilo o indolilo,

10 en donde R2'' es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R20 independientemente seleccionados de OH, halógeno, CN, NO₂, o (alquilo C₁-C₇ (incluyendo cicloalquilo) opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, alcoxi C₁-C₇, alquenoiloxi C₂-C₇, alquinoxiloxi C₂-C₇, aril carboxílico, heteroarilo o heterocicloalquilo, NH₂ (opcionalmente mono- o disustituido por un alquilo C₁-C₇, aril carboxílico, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₇, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C₁-C₇), o -C(O)-Rx, -O-C(O)-Rx, -S(O)-Rx, -S(O)₂-Rx, -CH₂-O-Rx o -NH-C(O)-Rx, donde Rx es OH, alcoxi C₁-C₇, ariloxi carbocíclico o heterocíclico, aril-alcoxi C₁-C₇ carbocíclico o heterocíclico, o NH₂ opcionalmente mono o disustituido por un alquilo C₁-C₇, aril carbocíclico o heterocíclico, aril-alquilo C₁-C₇ carbocíclico o heterocíclico, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C₁-C₇);

15 en donde R20 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R21 independientemente seleccionados de OH, halógeno, CN, NO₂, o (alquilo C₁-C₇ (incluyendo cicloalquilo) opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, alcoxi C₁-C₇, alquenoiloxi C₂-C₇, alquinoxiloxi C₂-C₇, aril carboxílico, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂ (opcionalmente mono- o disustituido por un alquilo C₁-C₇, aril carbocíclico o heterocíclico, aril carbocíclico o heterocíclico-alquilo C₁-C₇, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C₁-C₇), o -C(O)-Rx, -O-C(O)-Rx, -S(O)-Rx, -O-S(O)-Rx, -CH₂-O-Rx o -NHC(O)-Rx, donde Rx es como se define anteriormente), y

20 en donde R21 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R22 independientemente seleccionados de OH, halógeno, CN, NO₂, o alquilo C₁-C₇ (incluyendo cicloalquilo), alcoxi C₁-C₇, aril carboxílico, heteroarilo, o heterocicloalquilo, NH₂ (opcionalmente mono- o disustituido por un alquilo C₁-C₇, aril carbocíclico o heterocíclico, aril-alquilo C₁-C₇ carbocíclico o heterocíclico, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C₁-C₇), o -C(O)-Rx, -O-C(O)-Rx, -S(O)-Rx, -O-S(O)-Rx, -CH₂-O-Rx o -NH-C(O)-Rx, donde Rx es como se define anteriormente); o un compuesto, 25 o una sal de este farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de

4- 5-[5-metoxi-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-2-metil-butan-2-ol;

4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pirrolidin-2-ona;

4- 5-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-1-ol;

2-etoxi-2-metil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-1-ona;

30 4-(5-{2-[(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)exo-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-1-metil-piperidin-4-ol;

8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-[4-(5-piperazin-1-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-exo-amina;

1- {5'-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-etanona;

[5-bromo-4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

N-(2-{5-[5-bromo-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-acetamida;

35 1-(4- 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il)-fenil)-etanona O-metil-oxima;

- [5-bromo-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- Éster metílico del ácido 4-{5-[5-bromo-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butírico;
- 4-{5-[5-Bromo-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-1-ol;
- N-(2-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-metanosulfonamida;
- 5 N-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-metanosulfonamida;
- N-{5'-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-ilmetil }-metanosulfonamida;
- 2-metoxi-N-{5'-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-ilmetil }-acetamida;
- {4-[5-(2-metanosulfinil-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-(3-metilsulfanil-propil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 10 {4-[5-(4-metanosulfonil-butyl)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- N-(2-ciano-etil)-N-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-acetamida;
- 1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etanona;
- [4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 2-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-4-ol;
- 15 (2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il)-(4-tieno[3,2-c]piridin-2-il-pirimidin-2-il)-amina;
- N-(2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-acetamida;
- 1-(4-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-etanona;
- Éster metílico del ácido 3-metil-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;
- 1-{5'-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-etanona;
- 20 N-(3-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-acetamida;
- 1-(3-{[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-etanona;
- Ácido acético 2-metil-2-nitro-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propil éster;
- 1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-3-ona;
- 1-fenil-3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-1-ona;
- 25 Éster etílico del ácido 4-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico;
- 4-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-ol;
- (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-amina;
- (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(1-bencil-piperidin-4-il)-amina;
- (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina;
- 30 3-[4-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-propionitrilo;
- (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-amina;

- (5-aza-espiro[3.5]non-8-il)-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina;
- 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-endo-amina;
- 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-(4-benzo[b].tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-exo-amina;
- Éster metílico del ácido (2R, 4R)-4-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-2-carboxílico;
- 5 (4-benzo[b]tiofen-2-il-5-metil-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(4-metilsulfanil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[4-(3-amino-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ona;
- 1-{1-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-3-il}-etanona;
- 10 [4-(5H-[1,dioxolo[4,5-f]indol-7-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- N-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-acetamida;
- [4-(1H-pirrolo[3,2-h]quinolin-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- (5-aza-espiro[3.5]non-il)-[4-(cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- 15 [4-(7-cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2-dimetil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2-dimetil-piperidin-4-il)-amina; y
- (1-aza-espiro[5.5]undec-4-il)-[4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina,
2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de
- 20 2-metil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-2-ol;
- Clorhidrato de {4-[5-(4-metoxi-butil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- (E)-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-but-3-en-2-ol;
- {4-[5-(3-Amino-3-metil-but-1-inil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- (E)-2-Metil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-but-3-en-2-ol;
- 25 1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-2-ol;
- 2-metil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-2-ol;
- 2,2,N-trimetil-3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propionamida;
- 2-metil-4-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-pirrol-1-il}-butan-2-ol;
- 2-(2-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-ciclopropil)-propan-2-ol;
- 30 2,3,3-trimetil-5-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-2-ol;
- 2-((1R, 2R)-2-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-ciclopropil)-propan-2-ol;

- 2-((1S, 2S)-2-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-ciclopropil)-propan-2-ol;
- {4-[5-(3-metoxi-propil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 2'-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-biciclopropil-1-ol
- 4-{3-metoxi-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-2-metil-butan-2-ol;
- 5 {4-[5-(2-amino-2-metil-propil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 2,2-difluoro-3-metil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butano-1,3-diol;
- 2,3,3-trimetil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-2-ol;
- [4-(5-benciloxi-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(5-butil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 10 [4-(5-propoxi-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-(2-metoxi-etoxi)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina diclorhidrato;
- [4-(5-piridin-4-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 1-metil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-piperidin-4-ol;
- 15 [4-(5-piridin-3-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(5-piperazin-4-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-((E)-3-amino-3-metil-but-1-enil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-(3-amino-3-metil-butil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 20 2-metil-4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-but-3-in-2-ol;
- {4-[5-(3-RS-metil-piperazin-1-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- Amida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2- sulfónico;
- ((S)-1-carbamoil-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;
- 25 Éster metílico del ácido (S)-3-fenil-2-({5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propiónico;
- Éster metílico del ácido (R)-3-fenil-2-({5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propiónico;
- 2-bencil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-piperidin-4-ona;
- 30 Isopropilamida del ácido 1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-piperidina-4-carboxílico;
- Éster metílico del ácido bifenil-4-il-({5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-acético;

Éster bencílico del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonil}-pirrolidina-2-carboxílico;

Fenetil-amida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;

{4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il}-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-metanona;

5 {4-[2,2']bitiofenil-5-il-5-metil-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

1-{5'-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-etanona;

{4-[5'-(1-amino-etil)-[2,2']bitiofenil-5-il]-5-metil-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

{4-[5-(2-amino-etil)-tiofen-2-il]-5-bromo-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

{5-bromo-4-[5-(2-dimetilamino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

10 {4-{5-[4-((Z)-1-metil-propenil)-fenil]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

{4-{5-[4-(1-amino-etil)-fenil]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

{4-[5'-(1-amino-etil)-[2,2']bitiofenil-5-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

{4-[5-(3-aminometil-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

{4-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

15 {4-{5-[(2-piperidin-1-il-etilamino)-metil]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

{4-{5-[[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-metil]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

2-metil-5-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-2-ol;

{4-[5-(2-isopropilamino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

(2-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-urea;

20 {5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-urea;

{4-(5'-dimetilaminometil-[2,2']bitiofenil-5-il)-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

{5'-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-ilmetil}-urea;

3-{3-metil-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propionamida;

{4-[5-(3-amino-3-etil-pentil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

25 1- {5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-3-ol;

{4-[5-(1-amino-ciclohexiletinil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

{4-[5-[2-(1-amino-ciclohexil)-etil]-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

1-(2-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-ciclobutanol;

30 Éster metílico del ácido fenil-(4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butirilamino)-acético;

{4-[5-(5-fenil-pentil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

- Éster etílico del ácido (bencil-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-acético;
- 1-(bencil-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-2-metilpropan-2-ol;
- 1-fenil-3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-1-ol;
- 5 3-etil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-3-ol;
- 3-({5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-propionitrilo;
- 3-(bencil-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-propionitrilo;
- 3-(metil-{5-[2-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-propionitrilo;
- {4-[5-(4-cloro-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 10 3-metil-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonitrilo;
- {4-[2,2']bitiofenil-5-il-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-isopropenil-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-(2-amino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 4-cloro-2-((E)-2-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-vinil)-benzonitrilo;
- 15 (4-Cloro-fenil)-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-metanol;
- {4-[5-(2-dimetilamino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-cloro-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- Éster metílico del ácido 4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butírico;
- Ácido 4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butírico;
- 20 Bencilamida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;
- {4-[5-nitro-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenol;
- {4-[5-(2-metoxi-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 25 {5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-metanol;
- (2-amino-etil)-amida del ácido 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;
- 4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-1-ol;
- {4-[5-(3-metoxi-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 4-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-bencenosulfonamida;
- 30 3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-benzonitrilo;
- Éster metílico del ácido 4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-benzoico;

- (4-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-fenil)-metanol;
- (3-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-fenil)-metanol;
- {4-[5-(3-amino-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- Amida del ácido 5'-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5- sulfónico;
- 5 {4-[5-(1-amino-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 3-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-propan-1-ol;
- Éster metílico del ácido 3-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-propiónico;
- {4-[5-(4-amino-butyl)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbonitrilo;
- 10 [4-(5-aminometil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-(4-aminometil-fenil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {5'-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-metanol;
- 2-metil-1-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-propan-1-ol;
- 3-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-propionamida;
- 15 {4-[5-(3-amino-propil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 4-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-butan-2-ol;
- [4-(5'-aminometil-[2,2']bitiofenil-5-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- Éster metílico del ácido 3-[3-metil-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-propiónico;
- 6-[5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il]-hexanonitrilo;
- 20 {4-[5-(6-amino-hexil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 2-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-benzo[b]tiofen-6-ol;
- [4-(6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(6-aliloxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 25 [4-(6-oxiranilmetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 1-isopropilamino-3-[2-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-propan-2-ol;
- [4-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-5-metil-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 1-Isopropilamino-3-[2-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-propan-2-ol;
- 30 [1-(3-amino-propil)-piperidin-4-il]-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina; (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-*trans*-(2,6-dimetil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

- [4-(5-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(7-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- (4-benzo[b]tiofen-5-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 5 (2-dietilaminoetil)-amida del ácido 2-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico;
- [4-(4-piridin-4-il-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 1-metil-4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-piperidin-4-ol;
- [4-(4-piridin-3-il-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 10 [4-(4-piridin-2-il-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[6-(3-amino-3-metil-butil)-piridin-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- (4-naftalen-2-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(4-bromo-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 15 (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-[4-(4-vinil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina;
- 4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;
- N-(2-hidroxi-etil)-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;
- {4-[4-(3-amino-3-metil-butil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico;
- 20 2-metil-4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ol;
- 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propionamida;
- {4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 3-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propan-1-ol;
- {4-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 25 4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butironitrilo;
- {4-[4-(4-amino-butil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ol;
- {4-[4-(3-amino-butil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 2-metil-4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butironitrilo;
- 30 {4-[4-(2-amino-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 2-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenoximetil}-benzonitrilo;

- {4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenoxi}-acetonitrilo;
- {4-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 4- {4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenoxi}-butironitrilo; y
- {4-[4-(Piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina.
- 5 **3.** Un compuesto, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de
- 4- 5-[5-metoxi-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il }-2-metil-butan-2-ol;
- 4- {5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pirrolidin-2-ona;
- 4- {5-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-1-ol;
- 10 2-etoxi-2-metil-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-1-ona;
- 4-(5- {2-[(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)exo-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-1-metil-piperidin-4-ol;
- 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-[4-(5-piperazin-1-il-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-exo-amina;
- 1-{5'-[5-metil-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-il}-etanona;
- [5-bromo-4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 15 N-(2- {5-[5-bromo-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-acetamida;
- 1-(4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-etanona O-metil-oxima;
- [5-bromo-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- Éster metílico del ácido 4-{5-[5-bromo-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butírico;
- 4-{5-[5-Bromo-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-butan-1-ol;
- 20 N-(2-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-metanosulfonamida;
- N-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-metanosulfonamida;
- N- {5'-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,bitiofenil-5-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 2-metoxi-N-{5'-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']bitiofenil-5-ilmetil}-acetamida;
- {4-[5-(2-metanosulfinil-etil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 25 {4-[5-(3-metilsulfanil-propil)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-(4-metanosulfonil-butyl)-tiofen-2-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- N-(2-ciano-etil)-N-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-ilmetil}-acetamida;
- 1- {5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etanona;
- [4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 30 2-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b] tiofen-4-ol;
- (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-(4-tieno[3,2-c]piridin-2-il-pirimidin-2-il)-amina;

- N-(2-{5-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-etil)-acetamida;
 1-(4-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-etanona;
 Éster metílico del ácido 3-metil-5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 1-{5'-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-[2,2']}bitiofenil-5-il}-etanona;
- 5 N-(3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-acetamida;
 1-(3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-fenil)-etanona;
 Ácido acético 2-metil-2-nitro-1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propil éster;
 1-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-pentan-3-ona;
 1-fenil-3-{5-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-propan-1-ona;
- 10 Éster etílico del ácido 4-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico;
 4-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-ol;
 (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-amina;
 (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(1-bencil-piperidin-4-il)-amina;
 (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-amina;
- 15 3-[4-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-propionitrilo;
 (4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-amina;
 (5-aza-espiro[3.5]non-8-il)-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina;
 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-endo-amina;
 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-exo-amina;
- 20 Éster metílico del ácido (2R, 4R)-4-(4-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-2-carboxílico;
 (4-benzo[b]tiofen-2-il-5-metil-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
 [4-(4-metilsulfanil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
 {4-[4-(3-amino-propil)-fenil]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
 4-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-butan-2-ona;
- 25 (4-indol-1-il-pirimidin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
 [4-(4-metoxi-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
 1-{1-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-3-il}-etanona;
 [4-(5-metoxi-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
 1-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-3-carbonitrilo;
- 30 Amida del ácido 1-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-3-carboxílico;
 1-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-4-carbonitrilo;

- Amida del ácido 1-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-4-carboxílico;
- [4-(1-metil-indol-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(1H-indol-2-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 5 [4-(1-metil-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-carbonitrilo;
- [4-(5H-[1,dioxolo[4,5-f]indol-7-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 10 3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-ol;
- [4-(7-metoxi-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-ol;
- {4-[6-(2-amino-propil)-1H-indol-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {6-metoxi-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-indol-1-il}-acetonitrilo;
- 15 [4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(7-cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(6-cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 20 (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-[4-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- [4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 2-metil-4-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-butan-2-ol;
- [4-(6,7-difluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 2-metil-4-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-butan-2-ol;
- 25 [4-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[6-(morfolina-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-iperidin-4-il)-amina;
- [4-(5-fluoro-7-metil-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- Dimetilamida del ácido 3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6- sulfónico;
- 3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-carbonitrilo;
- 30 [4-(7-nitro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- 3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-ilamina;

- N-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-acetamida;
- [4-(7-bromo-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(1H-pirrol[3,2-h]quinolin-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- morfolin-4-il-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-metanona;
- 5 metilamida del ácido 3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7- sulfónico;
- (5-aza-espiro[3.5]non-il)-[4-(cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- [4-(7-cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2-dimetil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2-dimetil-piperidin-4-il)-amina;
- (1-aza-espiro[5.5]undec-4-il)-[4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- 10 *trans*-(2,6-dimetil-piperidin-4-il)-[4-(1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- [4-(7-cloro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-*trans*-(2,6-dimetil-piperidin-4-il)-amina;
- trans*-(2,6-dimetil-piperidin-4-il)-[4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- ((2R, 4R, 6S)-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-[4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- ((2R, 4S, 6S)-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-[4-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- 15 [4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(6-cloro-5-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(7-cloro-5-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- [4-(6-cloro-7-fluoro-1H-indol-3-il)-pirimidin-2-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- (E)-4-{5-fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-2-metil-but-3-en-2-ol;
- 20 (E)-3-{5-fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-acrilonitrilo;
- (E)-4-{5-fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-2-metil-but-3-en-2-ol;
- (E)-3-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-acrilonitrilo;
- {4-[6-((E)-2-imidazol-1-il-vinil)-1H-indol-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;
- (E)-3-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-acrilonitrilo;
- 25 (E)-N,N-dimetil-3-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-acrilamida;
- (E)-2-metil-3-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-acrilonitrilo;
- 4-{5-fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-2-metil-butan-2-ol;
- 3-{5-fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-propionitrilo;
- 3-{7-fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-propionitrilo;
- 30 4-{5-Fluoro-3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-2-metil-butan-2-ol;
- 3-{3-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-6-il}-propionitrilo;

{4-[6-(2-imidazol-1-il-etil)-1H-indol-3-il]-pirimidin-2-il}-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina;

3- {3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-propionitrilo;

N, N-dimetil-3-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-propionamida; y

2-metil-3-{3-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-7-il}-propionitrilo.

5 **4.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizar como un producto farmacéutico.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 **6.** Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento de uso como un agente inmunosupresor o anti-inflamatorio o para utilizar en la prevención, mejora o tratamiento de una condición o enfermedad autoinmune o inflamatoria.