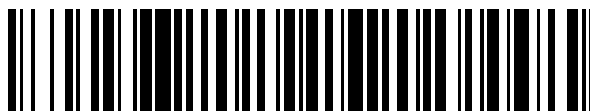


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 152**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2007 E 07847731 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2089384**

54 Título: **Derivados de 2-(piperidin-4-il)-4-fenoxi-o fenilamino-pirimidina como inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa**

30 Prioridad:

13.12.2006 US 874673 P

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

04.11.2015

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BROTHERTON-PLEISS, CHRISTINE E.;
KERTESZ, DENIS JOHN y
YANG, MINMIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 550 152 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 2-(piperidin-4-il)-4-fenoxi-o fenilamino-pirimidina como inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa

5 La presente invención se refiere al ámbito de la terapia antivírica y, en particular, a los compuestos no nucleósidos que inhiben a la transcriptasa inversa del VIH y son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La invención proporciona nuevos compuestos de pirimidina de la fórmula I, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por el VIH, el SIDA o el ARC, empleando dichos compuestos en monoterapia o en terapia de combinación.

10 El virus de la inmunodeficiencia humana HIV es el agente causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune, en particular de las células CD4⁺ T, con la consiguiente susceptibilidad a infecciones oportunistas. La infección de VIH está también asociada a un complejo precursor asociado con el SIDA, llamado ARC, un síndrome caracterizado por síntomas tales como una linfadenopatía generalizada y persistente, fiebre y pérdida de peso.

20 Como rasgo común con otros retrovirus, el genoma del VIH codifica precursores de proteínas conocidos como gag y gag-pol que la proteasa vírica procesa para transformarlos en la proteasa, transcriptasa inversa (RT), endonucleasa/integrasa y proteínas integrales maduras de núcleo vírico. La interrupción de este proceso impide la producción de virus infecciosos normales. Se han efectuado esfuerzos considerables para controlar el VIH mediante la inhibición de enzimas codificadas por virus.

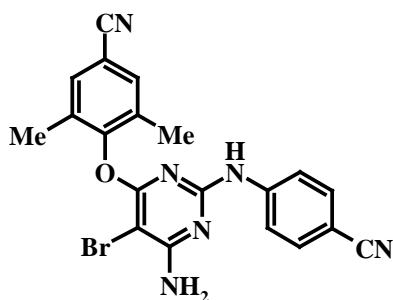
25 Se han estudiado ampliamente dos enzimas para la quimioterapia anti-VIH-1: la proteasa del VIH y la transcriptasa inversa del VIH (J.S.G. Montaner y col., *Terapia antirretrovírica: 'el estado de la técnica'*, *Biomed. & Pharmacother.* **53**, 63-72, 1999; R.W. Shafer y D.A. Vuitton, *Terapia retroviral muy activa (HAART) para el tratamiento de la infección con virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1*, en *Biomed. & Pharmacother.* **53**, 73-86, 1999; E. De Clercq, *Nuevos desarrollos de la quimioterapia anti-VIH*, en *Curr. Med. Chem.* **8**, 1543-1572, 2001). Se han identificado dos grupos generales de inhibidores RTI: los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTI) y los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa. Actualmente se ha descubierto como diana potencial de la quimioterapia anti-VIH al co-receptor CCR5 (D. Chantry, *Expert Opin. Emerg. Drugs* **9**(1), 1-7, 2004; C.G. Barber, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **5**(8), 851-861, 2004; D. Schols, *Curr. Topics Med. Chem.* **4**(9), 883-893, 2004; N.A. Meanwell y J.F. Kadow, *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **6**(4), 451-461, 2003).

35 Los NRTI son por ejemplo análogos de 2',3'-didesoxinucleósidos (ddN) que tienen que fosforilarse antes de interactuar con la t.amb. vírica. Los trifosfatos correspondientes actúan como inhibidores competidores o sustratos alternativos de la t.amb. vírica. Una vez incorporados a los ácidos nucleicos, los análogos de nucleósidos terminan el proceso de prolongación de la cadena. La transcriptasa inversa del VIH tiene la capacidad de editar el DNA, esta capacidad permite a las cepas resistentes superar el bloqueo por eliminación del análogo de nucleósido y continuar la prolongación. Los NRTI empleados actualmente a nivel clínico incluyen la zidovudina (AZT), la didanosina (ddl), la zalcitabina (ddC), la estavudina (d4T), la lamivudina (3TC) y el tenofovir (PMPA).

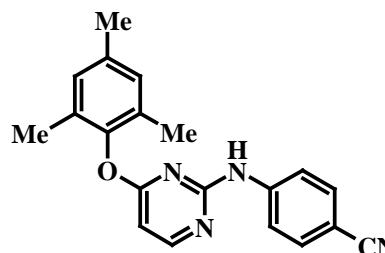
45 Los NNRTI se descubrieron por primera vez en 1989. Los NNRTI son inhibidores alostéricos que se fijan de modo reversible en el sitio de fijación de no sustrato de la transcriptasa inversa del VIH, alterando de este modo la forma del sitio activo o bloqueando la actividad de la polimerasa (R.W. Buckheit, Jr., *Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa: perspectivas de nuevos compuestos terapéuticos y estrategias para el tratamiento de la infección de VIH*, en *Expert Opin. Investig. Drugs* **10**(8), 1423-1442, 2001; E. De Clercq, *El rol de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI) en la terapia de la infección VIH-1*, en *Antiviral Res.* **38**, 153-179, 1998; E. De Clercq, *Nuevos desarrollos en la quimioterapia anti-VIH*, en *Current Medicinal Chem.* **8**(13), 1543-1572, 2001; G. Moyle, *Los roles emergentes de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa en la terapia antivírica*, en *Drugs* **61**(1):19-26, 2001. Aunque en el laboratorio se han identificado más de treinta grupos estructurales de NNRTI, solo tres compuestos se han autorizado para la terapia anti-VIH: efavirenz, nevirapina y delavirdina.

55 A pesar de que inicialmente se consideraron como un grupo de compuestos prometedores, los estudios "in vitro" e "in vivo" pronto pusieron de manifiesto que los NNRTI presentan una barrera baja a la emergencia de cepas de VIH resistentes a los fármacos y toxicidad específica de grupo. La resistencia a un fármaco se desarrolla a menudo con una mutación de un solo punto de la t.amb. La terapia de combinación con los NRTI, PI y NNRTI ha reducido notablemente en muchos casos las cargas víricas y ralentizado la progresión de la enfermedad, a pesar de ello sigue habiendo problemas terapéuticos significativos (R.M. Gulick, *Eur. Soc. Clin. Microbiol. and Inf. Dis.* **9**(3), 186-193, 2003). Los cócteles no son efectivos en todos los pacientes, las reacciones adversas potencialmente graves pueden surgir y el virus VIH se reproduce con rapidez, demostrando que es capaz de crear variantes mutantes de

proteasa y transcriptasa inversa resistentes a los fármacos. Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de fármacos más seguros que desplieguen actividad contra las cepas salvajes y resistentes de aparición más frecuente del virus VIH.



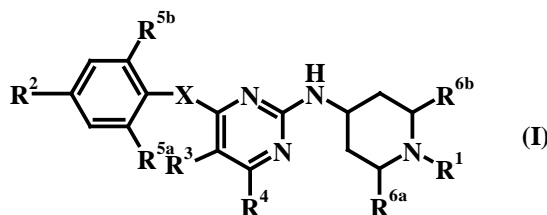
8a



8b

- Se han descrito compuestos de pirimidina que inhiben la transcriptasa inversa del VIH-1 (J. Guillemont y col., WO 2006/035068 publicado el 6 de abril de 2006; J. Guillemont y col., WO 2006/035067 publicado el 6 de abril de 2006; J. Guillemont y col., WO 2006/045828 publicado el 4 de mayo de 2006; J. Guillemont y col., WO2006/035369 publicado el 6 de abril de 2006; H.A. De Kock y P. Wigerinck, WO 2006/094930 publicado el 14 de setiembre de 2006; H.A. De Kock y P. Wigerinck, WO 2006/087387 publicado el 24 de agosto de 2006; P.A.J. Jansen y col., J. Med. Chem. 48(6), 1901-09, 2005; K. Das y col., J. Med. Chem. 47(10), 2550-2660, 2004; J. Guillemont y col., J. Med. Chem. 48(6), 2072-2079, 2005). Los compuestos de pirimidina descritos, que despliegan una inhibición eficaz de la transcriptasa inversa, incluyen al TMC125 (8a) y al TMS120 (8b)

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



(I)

- 15 en la que:
 R¹ es CO₂-tert-Bu, CO₂Et, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroaril-alquilo C₁₋₃, fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de piridina, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, tiazolinilo, imidazolinilo o quinolilo y dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por
 20 (a) alquilo C₁₋₆
 (b) alcoxi C₁₋₆
 (c) haloalquilo C₁₋₆
 (d) haloalcoxi C₁₋₆
 (e) carboxilo
 (f) CONR^{7a}R^{7b}
 (g) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo
 (h) ciano
 (i) SO₂-alquilo C₁₋₆
 (j) SO₂NR^{8a}R^{8b}
 30 (k) halógeno,
 (l) nitro,
 (m) ciano-alquilo C₁₋₃;
 (n) NR^{10a}R^{10b}, y,
 (o) NR^{10a}SO₂-alquilo C₁₋₆
 35 (p) CHR^{11a}R^{11b}COR¹²,
 (q) hidroxilo, y
 (r) heteroalquilo C₁₋₆;
 R² es -CN, -CH=CHCN, alquilo C₁₋₃ o halógeno;
 R³ es hidrógeno, halógeno, amino o haloalquilo C₁₋₆;
 40 R⁴ es hidrógeno o amino;
 R^{5a} y R^{5b} son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;

R^{6a} y R^{6b} con independencia son hidrógeno o, juntos, son etileno;

R^{7a} y R^{7b} (i) tomados con independencia, uno de R^{7a} y R^{7b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇ y el otro de R^{7a} y R^{7b} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₃)-amino-(alquil C₁₋₆)-alquilo y aminoalquilo C₁₋₆;

5 (ii) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina, dicho anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina está opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, (alquil C₁₋₃)-amina o di(alquil C₁₋₃)-amina; o,

(iii) tomados juntos son (CH₂)₂-X¹-(CH₂)₂;

10 R^{8a} y R^{8b} (i) tomados con independencia, uno de R^{8a} y R^{8b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro de R^{8a} y R^{8b} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆;

(ii) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina, dicho anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina está opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, (alquil C₁₋₃)-amina o di(alquil C₁₋₃)-amina; o,

15 (iii) tomados juntos son (CH₂)₂-X¹-(CH₂)₂;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o acilo C₁₋₃;

R^{10a} y R^{10b} son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o acilo C₁₋₆;

R^{11a} es hidrógeno o halógeno;

R^{11b} es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

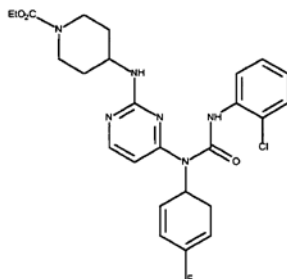
R¹² es hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o NR^{7a}R^{7b};

20 X es NH u O;

X¹ es O, S(O)_p o NR⁹

p es un número entero de 0 a 2; o,

las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con la salvedad que el compuesto no es



25 Los compuestos de la fórmula I inhiben a la transcriptasa inversa del VIH y proporcionan un método para la prevención y tratamiento de infecciones del VIH y para el tratamiento del SIDA y/o del ARC. El VIH sufre mutaciones fáciles de su código genético, lo cual da lugar a cepas de susceptibilidad reducida a la terapia con las opciones terapéuticas habituales. La presente invención se refiere además a composiciones que contienen compuestos de la

30 fórmula I, que son útiles para la prevención y tratamiento de infecciones del VIH y para el tratamiento del SIDA y/o del ARC. La presente invención se refiere además a compuestos de la fórmula I que son útiles en monoterapia o en terapia de combinación con otros agentes antiviricos.

35 La frase "tienen los significados definidos anteriormente" indica la definición más amplia de cada grupo, establecida en el resumen de la invención. En otras formas de ejecución descritas a continuación, los sustituyentes presentes en cada forma de ejecución, que no se definan explícitamente, conservan la definición más amplia que se establece en el resumen de la invención.

45 El término "opcional" u "opcionalmente" empleado aquí indica que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir pero no de forma forzada y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo "opcionalmente sustituido" indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

50 Los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen los significados que se les atribuyen normalmente entre los expertos en el ámbito al que se refiere la presente invención, a menos que se definan de otro modo. Se hace referencia aquí a las diversas metodologías y materiales, que los expertos en la materia ya conocen. Entre los manuales de referencia que definen los principios generales de la farmacología cabe mencionar el Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^ª ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Para llevar a la práctica la presente invención se pueden utilizar todos los materiales y/o métodos idóneos, que los

55 expertos ya conocen. Sin embargo se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares, a los que se hace referencia en la descripción y ejemplos siguientes, pueden adquirirse a los suministradores comerciales, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se emplea en esta solicitud, tanto en una fase secundaria como en el cuerpo de la reivindicación, los términos “comprende(n)” y “comprender” deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos con las fases “tener por lo menos” o “incluir por lo menos”. Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término “comprende” significa que el proceso incluye por lo menos los

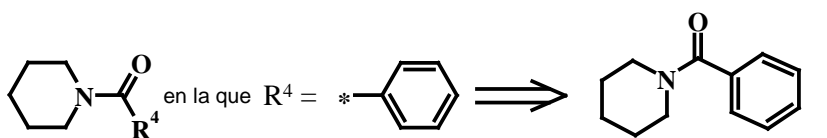
5 pasos indicados, pero puede incluir pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término “comprende” significa que el compuesto o composición incluye por lo menos los rasgos o componentes mencionados, pero puede incluir además rasgos o componentes adicionales.

El término “en torno a” indica aproximadamente, en la región de o en sentido amplio. Cuando se emplea el término “aproximadamente” en relación a un intervalo numérico, entonces modifica dicho intervalo extendiendo sus límites hacia arriba y hacia abajo de los valores numéricos mencionados. En general, el término “aproximadamente” se emplea para modificar un valor numérico hacia arriba y hacia abajo del valor definido en una variación del 20%.

15 Tal como se emplea aquí, con la enumeración de un intervalo numérico de una variable se pretende indicar que la invención puede llevarse a la práctica cuando dicha variable adopta uno cualquiera de los valores comprendidos dentro de dicho intervalo. Por ejemplo, en el caso de una variable que sea intrínsecamente discreta, dicha variable puede adoptar cualquier valor entero del intervalo numérico, incluidos los extremos de dicho intervalo. De manera similar, en el caso de una variable que sea intrínsecamente continua, dicha variable puede adoptar cualquier valor real dentro del intervalo numérico, incluidos los extremos de dicho intervalo. Por ejemplo, una variable, de la que se describe que puede adoptar valores entre 0 y 2, podrá ser 0, 1 ó 2 en el caso de ser una variable intrínsecamente discreta y podrá ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o cualquier otro valor real para el caso de ser una variable intrínsecamente continua.

25 Cuando una variable cualquiera (p.ej., R^1 , R^{4a} , Ar, X^1 o Het) aparece más de una vez en un resto o una fórmula cualquiera que se emplea para describir los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, entonces su definición en cada uno de los casos de aparición es independiente de su definición en cada una de las demás apariciones. Además son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si de ellas resultan compuestos estables (Merck, WO 2007/002368).

30 El símbolo “*” en el extremo de un enlace o un trazo discontinuo “-----” a través de un enlace indican en cada caso que el punto de unión de un grupo funcional o de otro resto químico al resto de la molécula de la que forma parte. Por ejemplo:



35 En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X, X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente. Los términos “definidos anteriormente” y “definidos anteriormente en esta solicitud” cuando se refieren a una variable, incorporan por referencia la definición más amplia de la variable que se establece en el resumen de la invención o en la reivindicación más amplia.

40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} y R^{8b} son hidrógeno y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X tienen los significados definidos anteriormente.

45 En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido y R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X, X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente.

50 En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido; R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} y R^{8b} son hidrógeno; y R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X, X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente.

55 En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es fenilo sustituido por $\text{CONR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ o SO_2 -alquilo C_{1-6} y en la que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido además por un resto elegido entre el grupo formado por (a) alquilo C_{1-6} , (b) alcoxi C_{1-6} , (c) haloalquilo C_{1-6} , (d) haloalcoxi C_{1-6} , (e) carboxilo, (f) (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l)nitro; R^{5a} y R^{5b} son CH_3 ; y, R^2 , R^3 , R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , X, X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es fenilo sustituido por CONH₂, SO₂NH₂ o SO₂-alquilo C₁₋₆ y en la que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido además por un resto elegido entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₆, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) haloalcoxi C₁₋₆, (e) carboxilo, (f) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l) nitro; R^{5a} y R^{5b} son CH₃; y R², R³, R⁴, R^{6a}, R^{6b} y X tienen los significados definidos anteriormente.

10 En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es fenilo sustituido por CONH₂, SO₂NH₂ o SO₂-alquilo C₁₋₆ y en la que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido además por un resto elegido entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₆, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) haloalcoxi C₁₋₆, (e) carboxilo, (f) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l) nitro; R³ es hidrógeno o bromo; R⁴ es hidrógeno; R^{5a} y R^{5b} son CH₃; y R², R^{6a}, R^{6b} y X tienen los significados definidos anteriormente.

15 En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es fenilo sustituido en la posición tres por CONH₂, SO₂NH₂ o SO₂-alquilo C₁₋₆ y en la que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido además por un resto elegido entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₆, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) haloalcoxi C₁₋₆, (e) carboxilo, (f) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l) nitro; R^{5a} y R^{5b} son CH₃; y R², R³, R⁴, R^{6a}, R^{6b} y X tienen los significados definidos anteriormente.

20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es 3-carboxamido-fenilo, 3-aminosulfonil-fenilo o 3-metanosulfonil-fenilo; R³ es hidrógeno o bromo y R⁴ es hidrógeno; R^{5a} y R^{5b} son CH₃; y R², R^{6a}, R^{6b} y X tienen los significados definidos anteriormente.

25 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, X, X¹ y p tienen los significados definidos anteriormente.

30 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, X, X¹ y p tienen los significados definidos anteriormente.

35 En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es fenil-alquilo C₁₋₃ sustituido por CONR^{7a}R^{7b}, SO₂NR^{8a}R^{8b} o SO₂-alquilo C₁₋₆ y en la que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido además por un resto elegido entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₆, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) haloalcoxi C₁₋₆, (e) carboxilo, (f) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l) nitro; R^{5a} y R^{5b} son CH₃; y R², R³, R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R⁹, X, X¹ y p tienen los significados definidos anteriormente.

40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es fenil-alquilo C₁₋₃ sustituido en la posición cuatro por CONH₂, SO₂NH₂ o SO₂-alquilo C₁₋₆ y en la que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido además por un resto elegido entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₆, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) haloalcoxi C₁₋₆, (e) carboxilo, (f) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (h) ciano, (l) halógeno y (l) nitro; R^{5a} y R^{5b} son CH₃; y R², R³, R⁴, R^{6a}, R^{6b} y X tienen los significados definidos anteriormente.

45 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es fenil-alquilo C₁₋₃ sustituido en la posición cuatro por CONH₂, SO₂NH₂ o SO₂-alquilo C₁₋₆ y en la que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido además por un resto elegido entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₆, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) haloalcoxi C₁₋₆, (e) carboxilo, (f) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l) nitro; R³ es hidrógeno o bromo; R⁴ es hidrógeno; R^{5a} y R^{5b} son CH₃; y R², R^{6a}, R^{6b} y X tienen los significados definidos anteriormente.

50 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es heteroaril-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido o heteroarilo; R⁴, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a} y R^{8b} son hidrógeno y R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, X tienen los significados definidos anteriormente.

55 Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido por CR^{11a}R^{11b}COR¹² y R^{11a} y R^{11b} son hidrógeno y R¹² es alcoxi C₁₋₆ o NR^{7a}R^{7b}.

60 En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto elegido entre los compuestos que se recogen en las tablas 1 - 5.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección de VIH-1 o para prevenir una infección de VIH-1, o para tratar el SIDA o el ARC, que consiste en administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R¹, R², R³, R⁴, R^{5a},

R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X , X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección de VIH-1 o para prevenir una infección de VIH-1, o para tratar el SIDA o el ARC, que consiste en co-administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X , X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente y por lo menos un compuesto elegido entre el grupo formado por los inhibidores de la proteasa de VIH, los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, los antagonistas del CCR5 y los inhibidores de la fusión vírica.

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección de VIH-1 o para prevenir una infección de VIH-1, o para tratar el SIDA o el ARC, que consiste en co-administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X , X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente y por lo menos un compuesto elegido entre el grupo formado por la zidovudina, la lamivudina, la didanosina, la zalcitabina, la estavudina, el rescriptor, la sustiva, el viramune, el efavirenz, la nevirapina, la delavirdina, el saquinavir, el ritonavir, el nelfinavir, el indinavir, el amprenavir, el lopinavir y la enfuvirtida.

20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir la transcriptasa inversa del VIH-1 en un hospedante infectado con el VIH-1 que consiste en administrar al hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X , X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente.

25 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir la transcriptasa inversa del VIH-1 en un hospedante infectado con el VIH-1, dicha transcriptasa inversa del VIH-1 tiene por lo menos una mutación si se compara con el VIH-1 de tipo salvaje, que consiste en administrar al hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X , X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente.

30 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para inhibir la transcriptasa inversa del VIH-1 en un hospedante infectado con el VIH-1, en la que la transcriptasa inversa del VIH-1 muestra una susceptibilidad reducida con respecto al efavirenz, la nevirapina o la delavirdina, que consiste en administrar al hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X , X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente.

35 En una forma de ejecución se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , X , X^1 y p tienen los significados definidos anteriormente y por lo menos un vehículo, excipiente o diluyente.

40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que: R^1 es CO_2 -tert-Bu, CO_2 Et, fenil-alquilo C_{1-3} , heteroaril-alquilo C_{1-3} , fenilo o heteroarilo, dicho resto heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, tiazolinilo, imidazolinilo o quinolilo y dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por: (a) alquilo C_{1-6} , (b) alcoxi C_{1-6} , (c) haloalquilo C_{1-6} , (d) haloalcoxi C_{1-6} , (e) carboxilo, (f) $\text{CONR}^{7a}\text{R}^{7b}$, (g) (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, (h) ciano, (i) SO_2 -alquilo C_{1-6} , (j) $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, (k) (acil C_{1-6})-amino, (l) halógeno, (m) nitro, (n) ciano-alquilo C_{1-3} , (o) $\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ y (p) $\text{NR}^{10a}\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-6} ; R^2 es -CN, -CH=CHCN, alquilo C_{1-3} o halógeno; R^3 es hidrógeno, halógeno o haloalquilo C_{1-6} ; R^4 es hidrógeno o amino; R^{5a} y R^{5b} son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno; R^{6a} y R^{6b} son con independencia hidrógeno o, juntos, son etileno; R^{7a} y R^{7b} (i) tomados con independencia, uno de R^{7a} y R^{7b} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^{7a} y R^{7b} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} ; (ii) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina, dicho anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina está opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, (alquil C_{1-3})-amina o di(alquil C_{1-3})-amina; o, (iii) tomados juntos son $(\text{CH}_2)_2\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_2$; R^{8a} y R^{8b} (i) tomados con independencia, uno de R^{8a} y R^{8b} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^{8a} y R^{8b} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} ; (ii) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina, dicho anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina está opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, (alquil C_{1-3})-amina o di(alquil C_{1-3})-amina; o, (iii) tomados juntos son $(\text{CH}_2)_2\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_2$; R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o acilo C_{1-3} ; R^{10a} y R^{10b} son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; X es NH u O; X^1 es O, S(O)p o NR^9 ; p es un número entero de 0 a 2; o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- El término "alquilo" tal como se emplea aquí indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₃" tal como se emplea aquí indica un alquilo compuesto por 1 - 3 carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: los grupos alquilo inferior incluyen al metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.
- 5
- Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", entonces se da entender que el grupo alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. En consecuencia, por ejemplo, "fenilalquilo" indica un resto R'R"-, en el que R' es un resto fenilo, y R" es un resto alquileno, que se define a continuación, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alquileno. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo y 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de manera similar, pero R' es un resto arilo. Los términos "(hetero)arilalquilo" o "(hetero)aralquilo" se interpretan de manera similar, salvo que R' es opcionalmente un resto arilo o heteroarilo. Un "alquilaminoalquilo" es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-(hidroximetil), 3-hidroxi-propilo, etcétera.
- 10
- 20 El término "alquileno" tal como se emplea aquí significa un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., (CH₂)_n) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., -CHMe- o -CH₂CH(i-Pr)CH₂-), a menos que se indique lo contrario. Las valencias abiertas de un grupo alquileno no están unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileno incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno (CH₂CH₂), propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.
- 25
- El término "cicloalquilo" tal como se emplea aquí indica un anillo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C₃₋₇" tal como se emplea aquí indica un cicloalquilo compuesto por 3 - 7 carbonos dentro del anillo carbocíclico.
- 30
- El término "haloalquilo" tal como se emplea aquí indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por halógeno. Los ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo.
- 35
- El término "haloalcoxi" tal como se emplea aquí indica un grupo -O-R, en el que R es haloalquilo, ya definido. El término "haloalquiltio" tal como se emplea aquí indica un grupo -SR, en el que R es haloalquilo, ya definido antes.
- 40
- El término "alcoxi" aquí empleado indica un grupo -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado ya definido, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. "Alcoxi inferior" empleado aquí indica un grupo alcoxi en el que el grupo "alquilo inferior" tiene el significado ya definido. "Alcoxi C₁₋₁₀" significa un -O-alquilo en el que el alquilo es C₁₋₁₀.
- 45
- El término "acilo" tal como se emplea aquí indica un grupo de la fórmula -C(=O)R, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, definidos aquí. El término "alquilcarbonilo" tal como se emplea aquí indica un resto de la fórmula C(=O)R, en la que R es alquilo, ya definido antes. El término acilo C₁₋₆ indica un resto -C(=O)R que contiene 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo" tal como se emplea aquí indica un resto de la fórmula C(=O)R, en el que R es un grupo arilo; el término "benzoílo" tal como se emplea aquí indica un resto "arilcarbonilo", en el que R es fenilo.
- 50
- El término "arilo" empleado aquí indica un resto carbocíclico aromático monovalente, que contiene de 5 a 15 átomos de carbono y está formado por un anillo individual, que puede tener uno o más anillos fusionados, entre ellos por lo menos es de naturaleza aromática, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, con preferencia de uno a tres, elegidos con independencia entre hidroxilo, tio, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxil-alquilo, nitro, alcoxi-carbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoílo, alquilcarbamoílo y dialquilcarbamoílo, arilcarbamoílo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique lo contrario. Como alternativa, dos átomos adyacentes del anillo arilo pueden estar sustituido por un grupo metilenodioxi o etilenodioxi. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo y similares. El punto de unión de un sustituyente arilo bicíclico con un heteroátomo de uno de los anillos está situado en el anillo carbocíclico aromático.
- 60

- El término “heteroarilo” o “heteroaromático” tal como se emplea aquí significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos por anillos, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo se halla situado en el anillo aromático. Los expertos en química orgánica ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus oponentes constituidos exclusivamente por átomos de carbono. Por consiguiente, para los fines de esta invención, un resto heteroarilo necesita poseer solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo formados por heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y 1-3 heteroátomos incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolona, tiadiazol y oxadiazolina, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, con preferencia uno o dos, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxicarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbamilamino y arilcarbamilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol y bencisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en ambos anillos; sin embargo, el punto de unión se halla en el anillo que contiene un heteroátomo. El término “(hetero)arilo” o “(het)arilo” se emplea para indicar que un resto concreto puede ser un resto arilo o un resto heteroarilo.
- El término “heteroarilalquilo” o “heteroaralquilo” significa el resto de la fórmula R'R”, en la que R' es un resto heteroarilo opcionalmente sustituido, ya definido antes y R” es un resto alquileo ya definido antes, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo se halla en el resto alquileo. Los ejemplos de restos heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a: 2-imidazolilmetilo y 3-pirroliletilo.
- Los términos “alcoxicarbonilo” y “ariloxicarbonilo” tal como se emplean aquí indica un grupo de la fórmula -C(=O)OR, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados definidos antes.
- Los términos “amino”, “alquilamino” y “dialquilamino” tal como se emplean aquí indican -NH₂, -NHR y -NR₂, respectivamente y R es alquilo, ya definido antes. Los dos grupos alquilo unidos al nitrógeno en el resto dialquilamino pueden ser iguales o diferentes. Los términos “aminoalquilo”, “alquilaminoalquilo” y “dialquilaminoalquilo” tal como se emplean aquí indican NH₂(CH₂)_n-, RHN(CH₂)_n- y R₂N(CH₂)_n-, respectivamente, en los que n es un número de 1 a 6 y R es alquilo ya definido antes. “Alquilamino C₁₋₁₀” tal como se emplea aquí indica un resto aminoalquilo, en el que el alquilo es C₁₋₁₀. El término “fenilamino” tal como se emplea aquí indica un resto -NHPh, en el que Ph significa un grupo fenilo opcionalmente sustituido.
- El término “acilamino” tal como se emplea aquí indica un grupo de la fórmula -NHC(=O)R, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, ya definido antes. (Acil C₁₋₆)-amino significa un resto acilamino en el que el resto C(=O)R contiene como máximo 6 átomos de carbono.
- El término “halógeno” o “halo” tal como se emplea aquí indica flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término “cianoalquilo” indica un resto RR¹, en el que R es ciano y R¹ es un grupo alquileo ya definido antes. El término “heteroalquilo” tal como se emplea aquí indica un resto alquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente elegido con independencia entre el grupo formado por -OR^a, -NR^bR^c, y -S(O)_nR^d (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo se halla en un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son con independencia entre sí hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y si n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y si n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino o alquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-hidroxi-metiletilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-hidroxi-metiletilo, 3-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-amino-etilo, 3-amino-propilo, 2-metilsulfonil-etilo, aminosulfonil-metilo, aminosulfonil-etilo, aminosulfonil-propilo, metilaminosulfonil-metilo, metilaminosulfonil-etilo, metilaminosulfonil-propilo y similares.
- Los términos “azetidina”, “pirrolidina”, “piperidina” y “azepina” indican un cicloalcano de 4, 5, 6 y 7 eslabones, respectivamente, en el que un átomo de nitrógeno sustituye a un átomo de carbono.
- El átomo de nitrógeno del anillo piridina está opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno para formar un N-óxido de nitrógeno. La obtención de los N-óxidos bien conocida y puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico apropiado (diclorometano, cloroformo, benceno, hexano, t-butanol, etc.) en presencia de un exceso de agente oxidante (p.ej., peróxido sódico, peróxido de hidrógeno, peryodato sódico, perborato sódico, ácido meta-cloroperbenzoico u otro perácido, OXONE[®] (peroximonosulfato potásico), permanganato potásico o ácido crómico), por ejemplo a temperaturas comprendidas entre 20 y 60° C.

Los grupos heteroarilo R¹ denominados piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, tiazolinilo, imidazolinilo o quinolilo, pueden estar unidos a la pirimidina por cualquier carbono del anillo heteroarilo.

5 El término “tipo salvaje” empleado aquí indica una cepa de virus VIH que posee el genotipo dominante, que es de origen natural en la población normal, que no se ha expuesto a inhibidores de transcriptasa inversa. El término “transcriptasa inversa de tipo salvaje” empleado aquí indica una transcriptasa inversa expresada por la cepa de tipo salvaje, que se ha secuenciado y depositado en la base de datos SwissProt con el número de registro P03366.

10 El término “sensibilidad reducida” utilizado en esta descripción indica un cambio de sensibilidad de 10 veces o más de un aislado vírico concreto, si se compara con la sensibilidad presentada por el virus de tipo salvaje sometido al mismo sistema experimental.

15 El término “inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa” (“NRTI”) utilizado en esta descripción significa nucleósidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1, la enzima que cataliza la conversión del RNA genómico del virus VIH-1 en el DNA provírico del VIH-1. Los avances recientes en el desarrollo de inhibidores RTI y PI se han recopilado en: F.M. Uckun y O.J. D’Cruz, Exp. Opin. Ther. Pat. 16, 265-293, 2006; L. Menendez-Arias, Eur. Pharmacother. 94-96, 2006; y S. Rusconi y O. Vígano, Future Drugs 3(1), 79-88, 2006.

20 Los ejemplos de NRTI idóneos incluyen la zidovudina (AZT; RETROVIR[®]) de GSK; la didanosina (ddI; VIDEX[®]) de Bristol-Myers-Squibb Co. (BMS); la zalcitabina (ddC; HIVID[®]) de Roche; la estavudina (d4T; ZERIT[®]) de BMS; la lamivudina (3TC; EPIVIR[®]) de GSK; el abacavir (ZIAGEN[®]) publicado en el documento WO 96/30025 y suministrado por GSK; el adefovir dipivoxil (bis(POM)-PMEA; PREVON[®]) de Gilead Sciences; el lobucavir (BMS-180194), un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa descrito en los documentos EP-0358154 y EP-0736533 y desarrollado por BMS; el BCH-10652, un inhibidor de transcriptasa inversa (en forma de mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619), desarrollado por la empresa Biochem Pharma; la emitricitabina [(-)-FTC] licenciada por la universidad de Emory, propietaria de la patente US-5 814 639 de Emory Univ., y desarrollada por la Gilead Sciences, Inc.; la evucitabina (también llamada β-L-D4FC o β-L-2',3'-didesoxi-5-fluor-citideno) cedido en licencia por la universidad de Yale a la empresa Vion Pharmaceuticals; el DAPD, el nucleósido de purina, (-)-β-D-2,6,-diaminopurina-dioxolano, descrito en el documento EP-0656778 y cedido en licencia por la universidad de Emory a la empresa Triangle Pharmaceuticals; y la lodenosina (FddA), 9-(2,3-didesoxi-2-fluor-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de transcriptasa inversa de base purina, estable en medio ácido, descubierto por el NIH y desarrollado por la empresa U.S. Bioscience Inc.

35 Tres NNRTI se han aprobado en EE.UU.: la nevirapina (BI-RG-587; VIRAMUNE[®]), suministrado por Boehringer Ingelheim (BI); la delaviradina (BHAP, U-90152; RESCRIPTOR[®]), suministrado por Pfizer; el efavirenz (DMP-266; SUSTIVA[®]), una benzoxazin-2-ona de BMS. Otros NNRTI que se hallan actualmente en investigación incluyen: el PNU-142721, una furopiridina-tio-pirimidina desarrollada por Pfizer; la capravirina (S-1153 o AG-1549; carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetilo) de Shionogi y Pfizer; la emivirina [MKC-442; (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona)] de Mitsubishi Chemical Co. y Triangle Pharmaceuticals; la (+)-calanolida A (NSC-675451) y B, derivados de cumarina publicados por el NIH en la patente U.S. n.º 5,489,697, cedido en licencia a Sarawak/Advanced Life Sciences; la etravirina (TMC-125; 4-[6-amino-5-bromo-2-(4-ciano-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo) y el DAPY (TMC120; 4-{4-[4-((E)-2-ciano-vinil)-2,6-dimetil-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-benzonitrilo) de Tibotec-Virco y Johnson & Johnson; el BILR-355 BS (12-etil-8-[2-(1-hidroxi-quinolin-4-iloxi)-etil]-5-metil-1,12-dihidro-5H-1,5,10,12-tetraaza-dibenzo[a,e]cicloocten-6-ona de Boehringer-Ingelheim; el PHI-236 (7-bromo-3-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a][1,3,5]triazina-2-tiona) y el PHI-443 (TMC-278, 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(2-tiofen-2-il-etil)-tiourea) de Paradigm Pharmaceuticals.

50 El término “inhibidor de proteasa” (“PI”) empleado en la presente indica inhibidores de la proteasa del VIH-1, una enzima necesaria para la rotura proteolítica de los precursores de la poliproteína vírica (p.ej., las poliproteínas víricas GAG y GAG Pol), obteniéndose las proteínas funcionales individuales que se han encontrado en el VIH-1 infeccioso. Los inhibidores de proteasa del VIH incluyen los compuestos provistos de estructura peptidomimética, un peso molecular elevado (7600 daltones) y carácter sustancial de péptido, p.ej. el CRIXIVAN[®] así como los inhibidores no peptídicos de proteasa, p.ej. el VIRACEPT[®].

55 Los PI típicos adecuados incluyen al saquinavir, suministrado en cápsulas de gelatina dura con el nombre de INVIRASE[®] y en cápsulas de gelatina blanda con el nombre de FORTOVASE[®] de Roche; el ritonavir (ABT-538) suministrado con el nombre de NORVIR por Abbott Laboratories; el lopinavir (ABT-378) también suministrado por Abbott; el KALETRA[®], es una co-formulación lopinavir y una dosis subterapéutica de ritonavir, suministrado por Abbott Laboratories; el indinavir (MK-639) suministrado con el nombre de CRIXIVAN[®] por Merck & Co.; el nelfinavir

(AG-1343) suministrado con el nombre de VIRACEPT® por Agouron Pharmaceuticals, Inc.; el amprenavir (141W94) suministrado con el nombre de AGENERASE® por Vertex Pharmaceuticals, Inc. y GSK; el tipranavir (PNU-140690) suministrado con el nombre de APTIVUS® por BI; el lasinavir (BMS-234475/CGP-61755) de BMS; el BMS-2322623, un azapéptido en desarrollo de BMS que es un PI de VIH-1 de 2ª generación; el GW-640385X (VX-385) se halla en desarrollo en colaboración entre GSK y Vertex; el AG-001859 en desarrollo preclínico, de Agouron/Pfizer; el SM-309515 en desarrollo, de Sumitomo Pharmaceuticals.

Otros PI en desarrollo preclínico incluyen a las N-cicloalquilglicinas de BMS, las α -hidroxiarilbutanamidas de Enanta Pharmaceuticals; derivados de α -hidroxi- γ -[[con sustituyentes carbocíclicos o heterocíclicos)amino]carbonil]alcanamida; las γ -hidroxi-2-(fluoralquilaminocarbonil)-1-piperazinapentanamidas de Merck; los derivados de dihidropirona y las α - y β -(aminoácido)-hidroxietilaminosulfonamidas de Pfizer; y los derivados de L-lisina sustituidos sobre la N por aminoácidos, de Procyon. La entrada del VIH en las células diana requiere un receptor de superficie celular CD-4 y co-receptores de quimioquina CCR5 (cepas M-trópicas) y CXCR4 (cepas T-trópicas). Las quimioquinas antagonizan la fijación vírica de bloque, por ello las quimioquinas son inhibidores útiles contra la infección vírica. Takeda ha identificado el TAK-779 como potencial antagonista del CCR5 (M. Shiraishi y col., *J. Med. Chem.* **43**(10), 2049-2063, 2000; M. Babba y col., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **96**, 5698-5703, 1999) y el TAK-220 (C. Tremblay y col., *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**(8), 3483-3485, 2005). En WO 00/39125 (D. R. Armour y col.) y WO 01/90106 (M. Perros y col.) se describen compuestos heterocíclicos que son antagonistas potentes y selectivos del CCR5. Pfizer ha desarrollado el miraviroc (UK-427,857; MVC) hasta la fase de ensayos clínicos III; este compuesto presenta contra aislados de HIV-1 y cepas de laboratorio (P. Dorr y col., *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**(11), 4721-4732, 2005; A. Wood y D. Armour, *Prog. Med. Chem.* **43**, 239-271, 2005; C. Watson y col., *Mol. Pharm.* **67**(4), 1268-1282, 2005; M.J. Macartney y col., *43rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* 14-17 de setiembre de 2003, resumen H-875). Schering ha desarrollado el compuesto Sch-351125 (SCH-C) hasta la fase de estudios clínicos I/II y ha publicado que está investigando un compuesto posterior, más potente, el vicroviroc (Sch-417690, SCH-D) en los estudios de fase I (S.W. McCrombie y col., WO 00/066559; B.M. Baroudy y col., WO 00/066558; A. Palani y col., *J. Med. Chem.* **44**(21), 3339-3342, 2001; J.R. Tagat y col., *J. Med. Chem.* **44**(21), 3343-3346, 2001; J.A. Esté, *Cur. Opin. Invest. Drugs* **3**(3), 379-383, 2002; J.M. Struzki y col., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **98**, 12718-12723, 2001). Merck ha publicado la obtención del S-óxido del (2S)-2-(3-clorofenil)-1-N-(metil)-N-(fenilsulfonil)amino]-4-[espiro(2,3-dihidrobencotiofeno-3,4'-piperidin-1'-il)butano (1) y derivados afines con buena afinidad sobre el receptor CCR5 y una potente actividad anti-VIH (P.E. Finke y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 265-270, 2001; P.E. Finke y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 2469-2475, 2001; P.E. Finke y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 2475-2479, 2001; J.J. Hale y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 2741-22745, 2001; D. Kim y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 3099-3102, 2001; C.L. Lynch y col., *Org Lett.* **5**, 2473-2475, 2003; R.S. Veazey y col., *J. Exp. Med.* **198**, 1551-1562, 2003). Se ha identificado el GSK-873140 (ONO-4128, E-913, AK-602) en un programa iniciado en la universidad de Kumamoto (K. Maeda y col., *J. Biol. Chem.* **276**, 35194-35200, 2001; H. Nakata y col., *J. Virol.* **79**(4), 2087-2096, 2005) y se ha desarrollado hasta la fase de ensayos clínicos. En WO 00/166525; WO 00/187839; WO 02/076948; WO 02/076948; WO 02/079156, WO 2002/070749, WO 2003/080574, WO 2003/042178, WO 2004/056773, WO 2004/018425, Astra Zeneca describe compuestos de 4-amino-piperidina que son antagonistas de CCR5. En la publicación U.S.-20050176703 de 11 de agosto de 2005, S.D. Gabriel y D.M. Rotstein describen un antagonista heterocíclico del CCR5 que es capaz de impedir la entrada del VIH en las células. En la publicación US-2006-0014767 de 19 de enero de 2006, E.K. Lee y col. describen un antagonista heterocíclico del CCR5 que es capaz de impedir la entrada del VIH en las células.

Los inhibidores de fijación bloquean eficazmente la interacción entre las proteínas de la cubierta vírica y los receptores de quimioquina o la proteína CD40. El TNX-355 es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se fija sobre un epítipo conformacional del dominio 2 de la CD4 (L.C. Burkly y col., *J. Immunol.* **149**, 1779-87, 1992). El TNX-355 puede inhibir la fijación vírica de las cepas de VIH-1 trópicas CCR5, CXCR4 y duales/mixtas (E. Godofsky y col., *In Vitro Activity of the Humanized Anti-CD4 Monoclonal Antibody, TNX-355, against CCR5, CXCR4 and Dual-Tropic Isolates and Synergy with Enfuvirtide*, 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 16-19 de diciembre de 2005, Washington DC, resumen nº 3844; D. Norris y col., *TNX-355 in Combination with Optimized Background Regime (OBR) Exhibits Greater Antiviral Activity than OBR Alone in HIV-Treatment Experienced Patients*, 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 16-19 de diciembre de 2005, Washington DC, resumen nº 4020).

La terapéutica macromolecular que incluye anticuerpos, receptores solubles y fragmentos biológicamente activos de los mismos, se ha convertido en un complemento, cada vez más importante, de los fármacos convencionales de peso molecular bajo (O.H. Brekke y I. Sandlie, *Nature Review Drug Discov.* **2**, 52-62, 2003; A.M. Reichert, *Nature Biotech.* **19**, 819-821, 2001). Los anticuerpos de alta especificidad y afinidad pueden dirigirse contra proteínas extracelulares esenciales para la fusión celular vírica. Los CD4, CCR5 y CXCR4 se han elegido como dianas de anticuerpos que inhiben la fusión vírica.

V. Roschke y col. (*Characterization of a Panel of Novel Human Monoclonal Antibodies that Specifically Antagonize CCR5 and Block HIV-1 Entry*, 44th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

(ICAAC), 29 de octubre de 2004, Washington DC, resumen nº 2871) han descrito anticuerpos monoclonales que se fijan sobre el receptor CCR5 e inhiben la penetración de VIH en células que expresan el receptor CCR5. L. Wu y C.R. MacKay en el documento US que lleva el número de serie 09/870,932, depositado con fecha 30 de mayo de 2001, describen los anticuerpos monoclonales 5C7 y 2D7 que se fijan sobre el receptor CCR5 de una manera capaz de inhibir la infección del VIH de una célula. W.C. Olsen y col. (J. Virol. 73(5), 4145-4155, 1999) describen anticuerpos monoclonales capaces de inhibir (i) la penetración del VIH-1 en las células, (ii) la fusión de membranas mediada por la cubierta del VIH-1, (iii) la fijación del gp120 sobre el CCR5 y (iv) la actividad de la quimioquina CC. El efecto sinérgico entre el anticuerpo Pro140 anti-CCR5 y los antagonistas de peso molecular bajo del CCR5 se ha descrito en Murga y col., (3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, resumen TuOa.02.06, 24-27 de julio de 2005, Río de Janeiro, Brasil). Se han aislado anticuerpos anti-CCR5 que inhiben la penetración del VIV-1 en las células, según describen M. Brandt y col., en el documento US que lleva el número de serie 11/394,439, depositado con fecha 31 de marzo de 2006.

El FUZEON® (T-20, DP-178, pentafúsico) se ha descrito en la patente US-5,464,933. El T-20 y un análogo, el T-1249, son análogos del fragmento gp41 del VIH e inhiben eficazmente el cambio conformacional requerido para la fusión de VIH. El T-20 se ha aprobado y lo suministran Roche y Trimeris. Se administra el FUZEON por infusión s.c. continua o por inyección, en una terapia de combinación con otros grupos de fármacos anti-VIH.

Otros agentes antivíricos que pueden ser útiles para la terapia anti-VIH incluyen la hidroxiourea, la ribavirina, la IL-2, la IL-12 y el pentafúsido. La hidroxiourea (Droxia), es un inhibidor ribonucleósido de trifosfato-reductasa, la enzima que interviene en la activación de las células T, que ha sido descubierta por el NCI y es objeto de desarrollo en Bristol-Myers Squibb; en estudios preclínicos se ha constatado que la hidroxiourea tiene un efecto sinérgico en la actividad de la didanosina y se ha estudiado con la estavudina. La IL-2 se ha descrito en Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299 y Chiron patentes U.S. nº RE 33,653, 4,530,787, 4,569,790, 4,604,377, 4,748,234, 4,752,585 y 4,949,314 y se comercializa con la marca registrada de PROLEUKIN® (aldesleucina) por la empresa Chiron Corp. en forma de polvo liofilizado para la infusión i.v. o para la administración s.c. La IL-12 se describe en el documento WO 96/25171 y se suministra en las empresas Roches y Wyeth Pharmaceuticals. La ribavirina, la 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, se describe en la patente US-4,211,771 y se suministra por parte de la empresa ICN Pharmaceuticals.

Las abreviaturas empleadas en esta solicitud son las siguientes: acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-bis-isobutironitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), atmósferas (atm), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), metilo (Me), tert-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo (MeCN), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), bencilo (Bn), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), butilo (Bu), metanol (MeOH), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), punto de fusión (p.f.), carbonil-diimidazol (CDI), MeSO₂- (mesilo o Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de masas (EM), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), éter de metilo y tert-butilo (MTBE), dibencilidenoacetona (dba), N-carboxianhídrido (NCA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metil morfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), dicloromato de piridinio (PDC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), fenilo (Ph), azodicarboxilato di-isopropilo (DIAD), libras por pulgada cuadrada (psi), diisopropiletilamina (DIPEA), piridina (pyr), hidruro de di-isobutilaluminio (DIBAL-H), temperatura ambiente (t. amb.), N,N-dimetil-acetamida (DMA), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et₃N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF₃SO₂- (Tf), sulfóxido de dimetilo (DMSO), ácido trifluoroacético (TFA), (difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), (difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía de capa fina (CCF), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), éter de dietilo (Et₂O), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), etilo (Et), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), hexametil-disilazano de litio (LiHDMS), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilato (Ts), isopropilo (i-Pr), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH). La nomenclatura convencional incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo que tienen sus significados habituales, cuando se aplican al resto alquilo (J. Rigaudy y D.P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos representados y descritos en los siguientes esquemas de reacción ilustrativos. Los materiales de partida y los reactivos empleados para obtener estos compuestos son por lo general productos comerciales, suministrados por proveedores tales como Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia, por ejemplo Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R.C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost e I. Fleming (coordinadores), vol. 1-9, Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky y C.W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A.R. Katritzky y C.W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York 1991, volúmenes 1-40. Los

siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención, pudiendo introducirse varias modificaciones a dichos esquemas de reacción, que los expertos en la materia comprenderán fácilmente después de haber asimilado la descripción contenida en esta solicitud.

5 Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquema de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificar, si se desea, empleando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas, la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse aplicando técnicas convencionales, que incluyen la determinación de las constantes físicas y los datos espectrales.

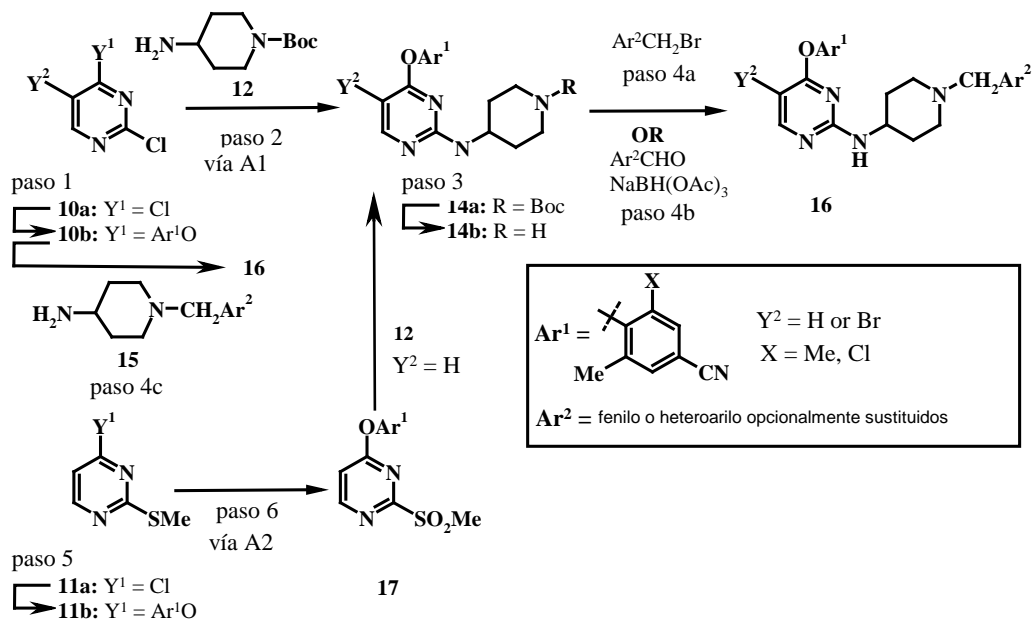
10 A menos que se diga lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo en atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica, en un intervalo de temperaturas de -78°C a 150°C, con preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. a 20°C.

15 Algunos compuestos de los esquemas siguientes se representan con sustituyentes de carácter general, pero los expertos comprenderán inmediatamente que la naturaleza de los grupos R puede variarse para obtener los diversos compuestos contemplados en esta invención. Las fórmulas generales de los esquemas son meramente ilustrativas y no pretenden implicar una limitación del alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas. Además, las condiciones de reacción ejemplares y alternativas se conocen perfectamente. Las secuencias de
20 reacción de los ejemplos siguientes no implican ningún límite para el alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones.

Existe una multitud de referencias de química orgánica que describen métodos para la obtención de pirimidinas sustituidas. Se remite al lector a las siguientes: (a) D.J. Brown; Pyrimidines and their Benzo Derivatives, en:
25 Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1^a edición; A.R. Katritzky y C.W. Rees, coord.; Pergamon Press, Oxford, 1984, vol. 3, pp. 106-141 y las referencias que allí se citan, (b) K. Undheim y T. Benneche: Pyrimidines and their Benzo Derivatives, en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 2^a edición; A.R. Katritzky, C.W. Rees y E.F.V. Scriver, coord.; Pergamon Press, Oxford, 1996, vol. 6, pp. 195-221 y las referencias que se citan, (c) D.J. Brown; The Pyrimidines; en: The Chemistry of Heterocyclic Compounds; A. Weissberger, coord.; Wiley Interscience, Nueva
30 York, 1962, vol. 52, pp. 49-238 y las referencias que allí se citan.

Los derivados de (1-bencil-piperidin-4-il)-(4-fenoxy-pirimidin-2-il)-aminas ejemplificados en la tabla 1 se obtienen (esquema A) a partir de la 2,4-dicloropirimidina o de la 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (vía A1). El desplazamiento nucleófilo de pirimidinas halo-sustituidas en las posiciones 2 y 4 y/o 6 con nucleófilos alcoxi y ariloxi progresa
35 fácilmente, excepto en presencia de sustituyentes que ceden electrones intensamente a otras posiciones del anillo de la pirimidina. Los arilóxidos metálicos reaccionan más fácilmente con un sustituyente halógeno en la posición 4 ó 6 que con un sustituyente halógeno en la posición 2 (T.J. Delia y A. Nagarajan, J. Heterocyclic Chem. 35, 269-273, 1998). Por lo tanto, la reacción de un fenol con el compuesto 10a permite obtener el éter 10b. El posterior desplazamiento del sustituyente cloro de la posición 2 con el compuesto 12 permite obtener el compuesto 14a. Por
40 desprotección mediante tratamiento ácido suave se obtiene el compuesto 14b, que se alquila sobre el nitrógeno de la piperidina con un haluro de bencilo opcionalmente sustituido, obteniéndose los compuestos de la tabla 1. Como alternativa, estos compuestos pueden obtenerse a partir de la 2-metilto-4-cloropirimidina (26a, vía A2).

ESQUEMA A



El desplazamiento de un sustituyente cloro de una pirimidina con un fenol se lleva a cabo de modo conveniente en presencia de una base. Dicha base puede ser, por ejemplo, un carbonato o un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo del tipo Na₂CO₃, K₂CO₃, CaCO₃, Cs₂CO₃, NaOH o KOH o una base amina orgánica, por ejemplo la piridina, 2,6-lutidina, colidina, TEA, NMM, DBU o DBN. Como alternativa puede utilizarse un hidruro de metal alcalino, por ejemplo el NaH o KH, o una amida de metal alcalino, por ejemplo la NaNH₂, KNH₂, LiN(SiMe₃)₂ para obtener un alcóxido de metal alcalino. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en un disolvente inerte, por ejemplo un disolvente éter, p.ej., THF, DME o dioxano, un disolvente hidrocarburo aromático, p.ej., tolueno, o un disolvente aprótico polar del tipo DMF, NMP o DMSO. La reacción se efectúa de modo conveniente a una temperatura comprendida entre 10 y 120° C. El posterior desplazamiento del sustituyente 2-cloro se efectúa de modo conveniente en presencia de la amina 12 tal cual, a una temperatura elevada.

El grupo protector Boc es lábil en condiciones ácida y puede eliminarse por tratamiento con TFA o HCl en un disolvente del tipo DCM, dioxano o THF, con preferencia a t.amb. (véase Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3ª edición, 1999, Wiley-Interscience).

La alquilación del nitrógeno de la piperidina se efectúa mediante tratamiento de la amina o de una sal metálica de la amina (es decir, una forma desprotonada) con un agente alquilante Ar²CH₂Z¹, en el que Ar² es un resto fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, Z¹ es un grupo saliente del tipo halógeno, mesilato, bencenosulfoniloxi o tosilato, opcionalmente en presencia de una base y/o un catalizador de transferencia de fases del tipo 18-corona-6 (esquema A, paso 4a). La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo en presencia de una base del tipo TEA, DIPEA, DBU, o una base inorgánica del tipo Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, y en un disolvente del tipo MeCN, DMF, DMSO, 1,4-dioxano, THF o tolueno. Como alternativa puede emplearse una sal metálica de la amina (es decir, una forma desprotonada) en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, DMF o 1,4-dioxano. Los compuestos de la fórmula 16 pueden obtenerse también por una reacción de Mitsunobu (D.L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, en: Organic Reactions, volumen 42, 1992, John Wiley & Sons, Nueva York; pp. 335-656) utilizando alcoholes bencílicos opcionalmente sustituidos, activados con una mezcla de fosfina, tal como la tributilfosfina ((n-Bu)₃P), trifenilfosfina (Ph₃P) y similares y un compuesto diazo del tipo azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de di-tert-butilo en un disolvente no prótico del tipo THF, tolueno, DCM y similares. No hay limitaciones especiales a la naturaleza del disolvente empleado, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos que intervienen y de que disuelva, por lo menos parcialmente, a los reactivos. La reacción puede efectuarse en un amplio intervalo de temperaturas, que va desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

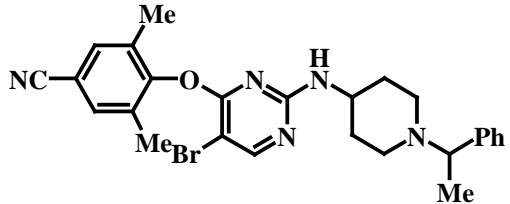
La introducción del sustituyente bencilo puede efectuarse también por aminación reductora de un aldehído (hetero)arílico con el compuesto 14b (esquema A, paso 4b). La aminación reductora se lleva a cabo con preferencia por combinación de la amina y el compuesto carbonilo en presencia de un agente reductor del tipo hidruro de complejo metálico, por ejemplo el NaBH₄, LiBH₄, NaB(CN)H₃, Zn(BH₄)₂, NaB(OAc)₃H o un complejo de borano/piridina, de modo conveniente a un pH de 1-7, o con hidrógeno en presencia de un catalizador de

- hidrogenación, p.ej. en presencia de Pd/C, con una presión de hidrógeno de 1 a 5 bares, con preferencia a una temperatura entre 20° C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Opcionalmente puede añadirse un agente deshidratante, por ejemplo tamices moleculares o Ti(IV)(O-i-Pr)₄, para facilitar la formación del compuesto intermedio imina a temperatura ambiente. Es también ventajoso proteger los grupos potencialmente reactivos durante la reacción mediante grupos protectores convencionales, que se eliminan después de la reacción por métodos convencionales. Un repaso de los procedimientos de aminación reductora se encontrarán en: R.M. Hutchings y M.K. Hutchings: Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides, en: Comprehensive Organic Synthesis, vol. 8, I. Fleming (coord.), Pergamon, Oxford 1991, pp. 47-54.
- 10 Si se dispone de una N-aralquil-4-amino-piperidina (p.ej. la 4-amino-N-bencilpiperidina, CAS nº 50541-93-0) o N-heteroaralquil-4-amino-piperidina o se obtiene a partir de un compuesto previo protegido selectivamente, por ejemplo la 4-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina (CAS nº 73874-95-0), entonces podrá introducirse la cadena lateral piperidinilo completamente transformada en un sol paso (esquema A, paso 4c).

Tabla I								
Comp. nº	R ^{1a}	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{6a} ,R ^{6b}	EM	p.f.
I-1	Ph	H	H	Me	Me	H,H	[M+1] 414	162,0-163,3
I-2	Ph	Br	H	Me	Me	H,H	(ESI) 492, 494	158,0-159,8
I-3	4-MeS(O) ₂ -C ₆ H ₄	H	H	Me	Me	H,H	491	
I-4	4-HO ₂ C-C ₆ H ₄	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 536, 538	
I-5	piridin-4-ilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 493, 495	
I-6	2-tienilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 498, 500	
I-7	3-tienilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 498, 500	
I-8	2-tiazolilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 499, 501	
I-9	4-cianofenilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 517, 519	
I-10	4-acetamido-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 549, 551	
I-11	2-pirrolilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 481, 483	
I-12	4-imidazolinilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 482, 484	
I-13	3-acetamido-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 549, 551	
I-14	3-fluor-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 510, 512	
I-15	3-nitro-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 537, 539	
I-16	4-metanosulfonil-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 570, 572	
I-17	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H		192,5-194,9
I-18	4-nitro-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 537, 539	

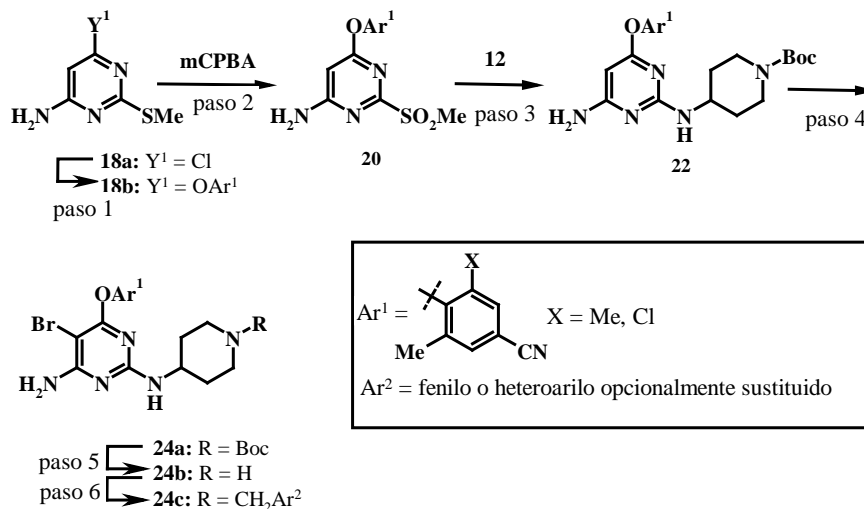
ES 2 550 152 T3

I-19	2-ciano-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 517, 519	
I-20	3-ciano-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 517, 519	
I-21	2-cloro-4-sulfonamido-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	(ESI) 605, 607	223,1- 224,0
I-22	2-cloro-4-carboxi-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	APCI 570, 572	247,2- 249,9
I-23	2-cloro-sulfonamido-fenilo	H	H	Me	Me	H,H	528,1	
I-24	2-cloro-sulfonamido-fenilo	H	H	Cl	Me	H,H	547,4	
I-25	2-cloro-4-sulfonamido-fenilo	H	H	Cl	H	H,H	533,2	
I-26	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	H	H	Me	Me	H,H	491,3	
I-27	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	H	H	Me	Me	H,H	526,3	
I-28	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	569,4	
I-29	2-cloro-4-ciano-fenilo	H	H	Me	Me	H,H	473,2	
I-30	2-cloro-4-ciano-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	551,3	
I-31	2,3-difluor-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	529,2	
I-32	3-cloro-piridin-4-ilo	Br	H	Me	Me	H,H	527,1	
I-33	3-cloro-piridin-4-ilo	H	H	Me	Me	H,H	449,2	
I-34	4-tert-Bu-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	548,3	
I-35	3-trifluorometil-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	560,2	
I-36	4-(2-ciano-fenil)-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	593,3	
I-37	4-trifluorometossi-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	576,2	
I-38	3-trifluorometossi-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	576,3	
I-39	3-cloro-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	526,2	
I-40	4-cloro-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	526,2	
I-41	2,4-di-trifluorometil-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	628,3	
I-42	3,5-dimetossi-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	552,3	
I-43	quinolin-8-ilo	Br	H	Me	Me	H,H	543,3	
I-44	3-cloro-4-fluor-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	544,2	
I-45	3-cloro-piridin-4-ilo	Br	H	Me	Me	H,H	448,3	
I-46	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	H	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	517,4	
I-47	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	H	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	551,4	
I-48	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	H	H	Cl	Me	H,H	546,2	
I-49	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	Br	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	630,4	
I-50	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	Br	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	595,4	
I-51	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	Br	H	Cl	Me	H,H	625,2	
I-52	2-cloro-4-iso-propoxicarbonil-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	611,3	
I-53	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	H	H	Cl	Me	H,H	511,2	
I-54	4-pirimidin-4-ilo	Br	H	Me	Me	H,H	494,3	
I-55	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	CF ₃	H	Me	Me	H,H	594,3	
I-56	fenilo	Br	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	518,2	
I-57	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	F	H	Me	Me	H,H	544,3	
I-58	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	Cl	H	Me	Me	H,H	560,3	

I-59	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	Br	H	Cl	Me	H,H	589,4	
I-60	2-cloro-4-sulfonamido-fenilo	Br	H	Cl	Me	H,H	625,4	
I-62	4-N-óxido de piridina	Br	H	Cl	Me	H,H	[M+H] 529,0 531,0	
I-61							506,2	

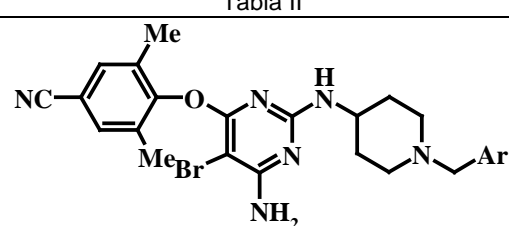
Los compuestos de la presente invención pueden sustituirse por un bromo en la posición 5 y por un sustituyente amino en la posición 6 del anillo pirimidina (tabla II). La 4-amino-6-cloro-2-(metilto)-pirimidina (compuesto 18a, nº de reg. CAS 1005-38-5, D.L. Anderson y col., U.S. publicación nº 2005/0288502) es un compuesto previo conveniente de los compuestos sustituidos por amino. El sustituyente amino dador de electrones atenúa la reactividad del grupo 2-cloro. El sustituyente tiometilo es un grupo saliente más pobre que el sustituyente 2-cloro, resultante de la introducción selectiva del resto ariloxi en la posición 4. Después de la introducción del sustituyente 4-ariloxi, la oxidación del tiometilo permite obtener un grupo metanosulfonilo muy lábil, que se desplaza selectivamente por acción del resto 4-amino-piperidina del modo representado en el esquema B.

ESQUEMA B



10

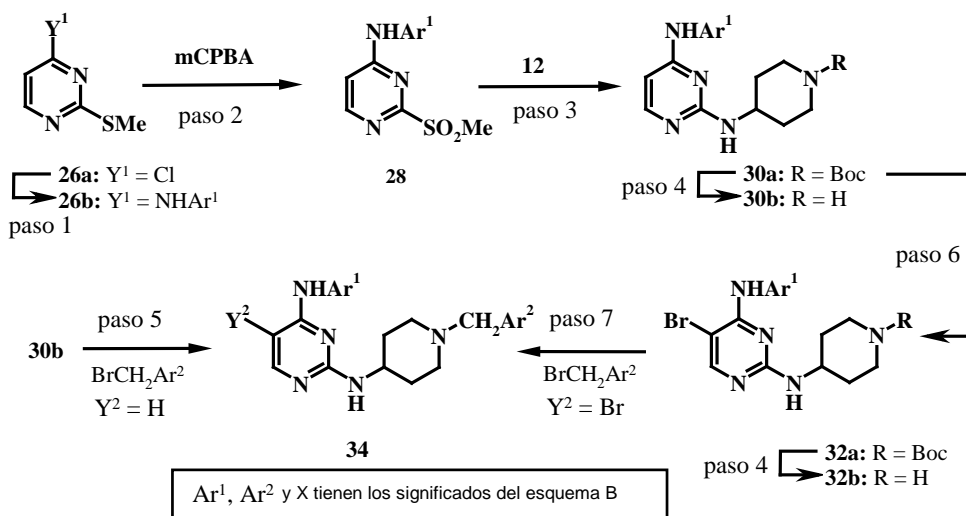
La oxidación a sulfona se realiza fácilmente con peroxiacidos o con MoO₅.HMPA.H₂O (E. Vedejs y col., J. Org. Chem. 43, 188-196, 1978). La introducción de la 1-tert-butoxicarbonil-4-aminopiperidina (paso 3) y la posterior bromación (paso 4) del anillo de la pirimidina con NBS permiten obtener el compuesto 24a. La desprotección (paso 5) y la alquilación del nitrógeno de la piperidina (paso 6) se llevan a cabo del modo descrito antes.

Tabla II


Comp. nº	Ar	EM	p.f.
II-1	2-cloro-4-sulfonamido-fenilo	620,3	
II-2	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	584,3	
II-3	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	619,3	


5 Se obtienen las N²-(1-bencil-piperidin-4-il)-N⁴-fenil-pirimidina-2,4-diaminas a partir de la 4-cloro-2-metiltio-pirimidina (Nº de reg. CAS 49844-90-8, J.-P. Roduit WO 2000/ 063184) del modo representado en el esquema C. El orden de reactividad es similar al descrito en el esquema A, excepto que inicialmente se emplea el resto metiltio para suprimir la reactividad de la posición 2 durante la primera aminación (paso 1) para activar luego la posición 2, después de que se haya introducido la aril-amina dadora de electrones en la posición 4. La oxidación del sulfuro (paso 2), desplazamiento del 2 metilsulfonilo (paso 3) con 1-tert-butoxicarbonil-4-aminopiperidina, eliminación del grupo Boc (paso 4) e introducción del resto bencilo opcionalmente sustituido (paso 5) se llevan a cabo del modo descrito previamente,

ESQUEMA C

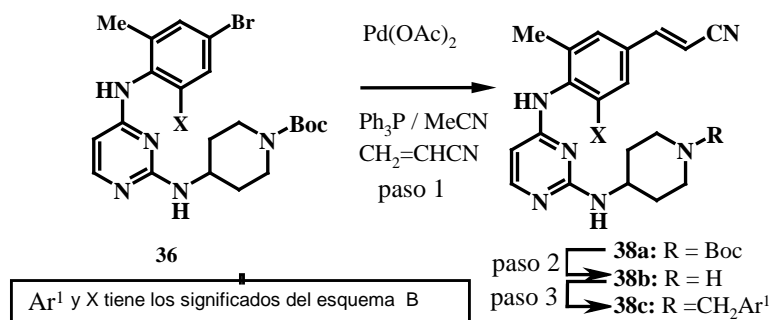


10 obteniéndose el compuesto 34 (Y² = H). En los casos en los que sea ventajoso introducir un bromo en la posición 5 del anillo de la pirimidina, se broma el compuesto 30a con NBS (paso 6) para obtener el compuesto 32a antes de la desprotección e introducción del grupo bencilo opcionalmente sustituido (pasos 7 & 8).

Tabla III							
Comp. nº	R ^{1a}	R ²	R ³	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{6a} , R ^{6b}	EM
III-1	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	CN	H	Me	Me	H,H	525,3
III-2	2-cloro-4-sulfonamido-fenilo	CN	H	Me	Me	H,H	526,3
III-3	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	Br	Br	Me	Me	H,H	656,3
III-4	2-cloro-4-sulfonamido-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	579,3
III-5	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	CN	Br	Me	Me	H,H	603,3
III-6	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	CN	H	Me	Me	H,H	490,3
III-7	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	CN	Br	Me	Me	H,H	568,2
III-8	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	Br	H	Me	Me	H,H	578,2
III-9	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	CH=CHCN	H	Me	Me	H,H	551,3
III-10	4-carboxamido-2-cloro-fenilo	CH=CHCN	H	Me	Me	H,H	516,5
III-11	3-cloro-piridin-4-ilo	CN	Br	Me	Me	H,H	526,3
III-12	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	CN	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	552,4
III-13	2-cloro-4-iso-propoxicarbonil-fenilo	CN	H	Me	Me	H,H	533,4
III-14	4-carboxil-2-cloro-fenilo	CN	H	Me	Me	H,H	491,3

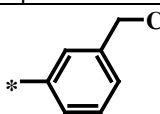
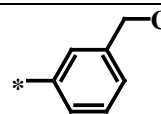
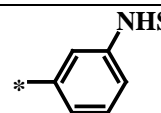
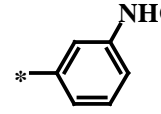
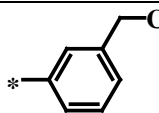
III-15	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	CN	Br	Cl	Me	H,H	623,2
III-16	2-cloro-4-metanosulfonil-fenilo	CH=CHCN	Br	Me	Me	H,H	629,4
III-17	4-carboxi-2-cloro-fenilo	CN	Br	Me	Me	H,H	569,3
III-18	2-cloro-4-sulfonamido-fenilo	CN	H	Me	H	H,H	513,2
III-19		CN	Br	Me	Me	H,H	639,2 641,2

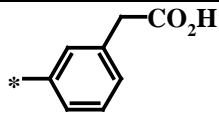

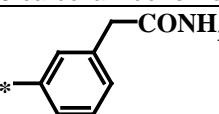
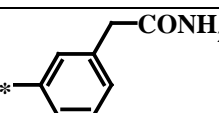
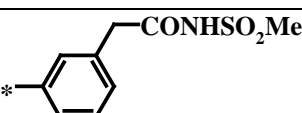
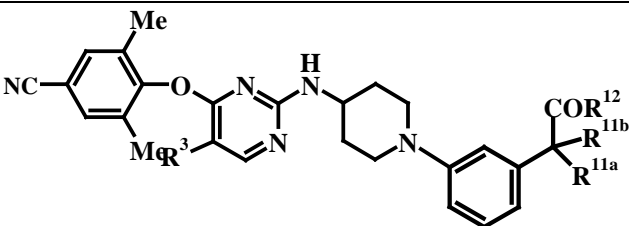
ESQUEMA D



- 5 Los compuestos de la presente invención que contienen un sustituyente acrilonitrilo se obtienen a partir del compuesto 36 que, a su vez, se obtiene a partir del compuesto 26a del modo descrito en el esquema C, excepto que se emplea la 4-bromo-2,6-dimetil-fenilamina o la 4-bromo-2-cloro-6-metil-fenil-amina en lugar del 4-amino-3,5-dimetil-benzonitrilo para obtener el compuesto 38a. La adición del acrilonitrilo se efectúa aplicando el método de Heck (esquema D). La reacción de Heck es un adición cruzada catalizada con paladio de un haluro o de un triflato de alqueno, arilo, alquino o bencilo y una olefina (R. Heck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **33**, 2379, 1995; A. de Meijere y F.E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **33**, 2379-2411, 1994; W. Cabri y I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **28**, 2-7, 1995). La olefina puede sustituirse con grupos que cedan electrones o que atraen electrones. Puede utilizarse un gran número de compuestos de paladio, incluidos, pero sin limitarse a ellos, el Pd(OAc)₂ y el Pd₂(dba)₃. Los ligandos fosfina se incorporan a la mezcla reaccionante para solubilizar el Pd(0) y puede añadirse también un amplio abanico de bases, que incluyen, pero no se limitan a: NaHCO₃, K₂CO₃, Ag₂CO₃, Cs₂CO₃. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos, sin embargo puede utilizarse un amplio intervalo de polaridades de disolventes que sean compatibles con la reacción. El proceso se completa con la eliminación del grupo protector Boc grupo (paso 2) y la alquilación del nitrógeno de la piperidina (paso 3) del modo descrito anteriormente.
- 10
- 15

Tabla IV						
Comp. n ^o	Ar	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ^{5b}	EM
IV-1	fenilo	Br	H	Me	Me	[M+1] = 478,480
IV-2	4-sulfonamido-fenilo	H	H	Me	Me	478,9
IV-3	3-sulfonamido-fenilo	H	H	Me	Me	478,9
IV-4	3-ciano-fenilo	H	NH ₂	Me	Me	440,3
IV-5	3-ciano-fenilo	Br	H	Me	Me	503,2
IV-6	3-ciano-fenilo	H	H	Me	Me	424,3
IV-7	3-carboxamido-fenilo	H	H	Me	Me	443,2

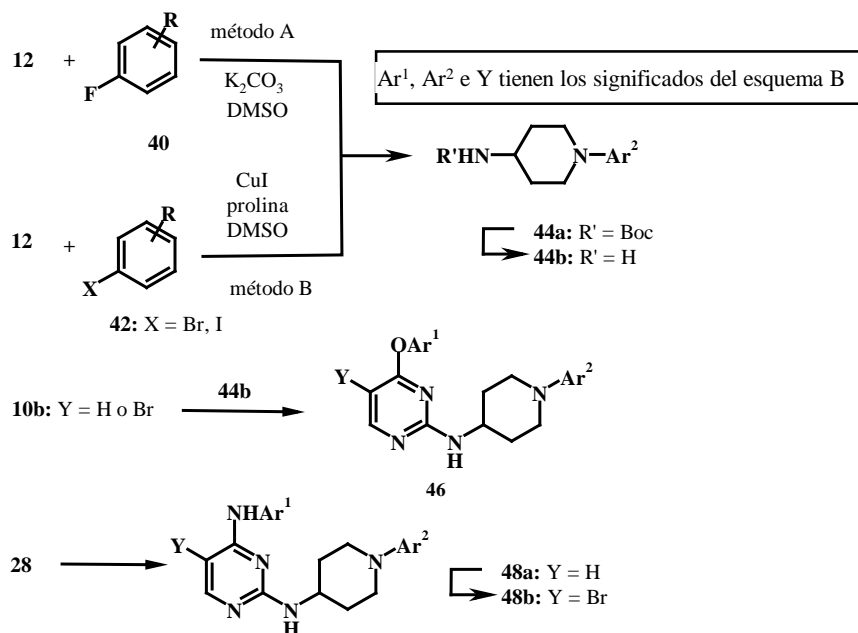
IV-8	3-carboxamido-fenilo	Br	H	Me	Me	521,3
IV-9	3-metanosulfonyl-fenilo	Br	H	Me	Me	556,2
IV-10	3-metanosulfonyl-fenilo	H	H	Me	Me	478,3
IV-11	3-metanosulfonyl-fenilo	H	H	Cl	Me	498,2
IV-12	3-metanosulfonyl-fenilo	Br	H	Cl	Me	576,3
IV-13	3-carboxamido-fenilo	Br	H	Cl	Me	541,2
IV-14	3-carboxamido-fenilo	H	H	Cl	Me	463,3
IV-15	3-carboxamido-fenilo	F	H	Me	Me	461,3
IV-16	3-carboxamido-fenilo	Cl	H	Me	Me	477,4
IV-17	3-carboxamido-fenilo	CF ₃	H	Me	Me	511,3
IV-18	3-nitro-fenilo	H	H	Me	Me	445,3
IV-19	3-metanosulfonyl-fenilo	F	H	Me	Me	496,3
IV-20	3-metanosulfonyl-fenilo	Cl	H	Me	Me	512,3
IV-21	3-metanosulfonyl-fenilo	CF ₃	H	Me	Me	546,3
IV-22	3-cloro-5-ciano-fenilo	Br	H	Me	Me	537,2
IV-23	3-cloro-5-ciano-fenilo	H	H	Me	Me	459,3
IV-24	3-cloro-5-carboxamido-fenilo	Br	H	Me	Me	555,2
IV-25	3-cloro-5-carboxamido-fenilo	H	H	Me	Me	477,3
IV-26	2-carboxamido-fenilo	Br	H	Me	Me	521,2
IV-27	4-carboxamido-fenilo	Br	H	Me	Me	521,2
IV-28	piridin-3-ilo	H	H	Cl	Me	421,4
IV-29	pirimidin-2-ilo	H	H	Cl	Me	422,4
IV-30		H	H	Cl	Me	459,4
IV-31	3-amino-fenilo	Br	H	Cl	Me	513,2
IV-32	3-(N-metil-carboxamido)fenilo	Br	H	Me	Me	535,2 537,2
IV-33	3-(N-ciclopropil-carboxamido)fenilo	Br	H	Me	Me	561,2 563,2
IV-34	3-(N-2-hidroxi-etil-carboxamido)fenilo	Br	H	Me	Me	565,2 567,2
IV-35	3-(N-2-dimetilamino-etil-carboxamido)fenilo	Br	H	Me	Me	592,3 594,3
IV-36		Br	H	Me	Me	535,3 537,4
IV-37	3-(hidroximetil)fenilo	Br	H	Me	Me	508,3 510,4
IV-38		Br	H	Me	Me	571,2 573,1
IV-39		Br	H	Me	Me	535,2 537,2
IV-40	3-carboxamido-fenilo	Br	H	OMe	Me	[M+H] 537,3 539,3
IV-41		Br	H	Me	Me	606,1 608,2

IV-42		Br	H	Cl	Me	556,3 558,3
IV-43		Br	H	Cl	Me	612,2 614,2
IV-44	3-(1,2-dihidroxietyl)fenilo	Br	H	Me	Me	[M+H] 538,0 540,0
IV-45	3-carboxamido-fenilo	Me	H	Me	Me	457,2
IV-46		Me	H	Cl	Me	[M+H] 491,2
IV-48		Br	H	F	Me	[M+H] 525,3 527,3
IV-49		Br	H	Me	Me	612,9 614,9
IV-50	3-aminosulfonil-fenilo	Br	H	Me	Me	557,1 559,1
IV-58	4-carboxamido-piridin-2-ilo	CN	Br	H	Me	[M+H] 522,4 524,3
IV-59	2-carboxamido-piridin-6-ilo	CN	Br	H	Me	[M+H] 522,3 524,3
						
	R ³	R ^{11a}	R ^{11b}	R ¹²		
IV-51	Br	CH ₂ OH	H	OH	[M+H] 566,3 568,3	
IV-52	Br	Me	H	OH	[M+H] 550,3 552,4	
IV-53	Br	OMe	H	OH	[M+H] 566,7 568,7	
IV-54	Br	OH	H	OH	[M+H] 551,9 553,9	
IV-55	Br	F	F	OH	[M+H] 571,9 573,9	
IV-56	Cl	OMe	H	OH	[M+H]	

					522,03
IV-57	Me	OMe	H	OH	[M+H] 502,1

- Los compuestos de la presente invención pueden contener además un sustituyente 1-fenil- o 1-heteroaril-piperidin-4-ilamina opcionalmente sustituido en lugar de la 1-bencil-piperidin-4-ilamina (tablas IV y V). El sustituyente arilo o heteroarilo se introduce por ejemplo en el anillo de la piperidina antes de la incorporación al núcleo de la pirimidina. Las 1-fenil-piperidin-4-ilaminas pueden obtenerse por dos métodos. Los compuestos fluoraromáticos con sustituyentes electronegativos (compuesto 40, R = grupo que atrae electrones) sufren un desplazamiento directo S_NAr del átomo de flúor por acción del piperidin-4-il-carbamato de tert-butilo (método A, esquema E). Los sustituyentes flúor son por lo general significativamente más lábiles que los demás sustituyentes halógenos. Los nucleófilos fuertes, como el agua y el hidróxido no consiguen desplazar al fluoruro, mientras que los nucleófilos débiles, como son los fenoles, imidazoles, aminas, tioles y algunas amidas dan lugar a reacciones fáciles de desplazamiento, incluso a temperatura ambiente (D. Boger y col., *Biorg. Med. Chem. Lett.* **10**, 1471-75, 2000; F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group*, VCH Publishers, Nueva York, NY 1991). La eliminación del grupo protector (paso 3) permite obtener la 1-fenil-piperidin-4-ilamina 44b deseada. Como alternativa se cataliza el desplazamiento de los compuestos yodo- o cloro-benceno sustituidos por sustituyentes no activadores con sales de Cu(I) (método B, esquema E) (J. Lindley, *Tetrahedron* **40**, 1433-1456, 1984; J. Hassan y col., *Chem. Rev.* **102**, 1359, 2002; D. Ma y col., *J. Org. Chem.* **70**, 5164-5173, 2005).

ESQUEMA E



- La 1-(hetero)aril-piperidin-4-il-amina se introduce en la pirimidina aplicando secuencias de reacción similares a las ilustradas en los esquemas A y C para los correspondientes derivados bencilo de las tablas IV y V. De este modo se obtienen los compuestos 4-ariloxi a partir del compuesto 10b o se obtienen las 4-arilaminas a partir del compuesto 28. La incorporación de la cadena lateral acrilonitrilo se efectúa por tratamiento del compuesto 50a con acrilonitrilo en las condiciones de adición de Heck.

ESQUEMA F

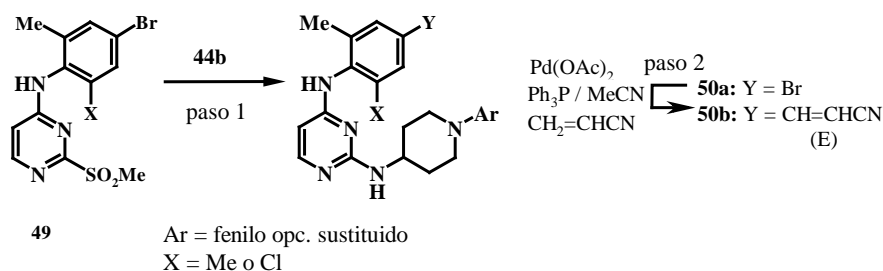


Tabla V

Comp. nº	Ar	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ^{5b}	EM
V-1	3-ciano-fenilo	CN	H	H	Me	Me	424,3
V-2	2-bromo-5-ciano-fenilo	CN	Br	H	Me	Me	581,3
V-3	3-ciano-fenilo	CN	Br	H	Me	Me	503,3
V-4	3-carboxamido-fenilo	CN	H	H	Me	Me	442,3
V-5	3-carboxamido-fenilo	CN	Br	H	Me	Me	520,3
V-6	3-metanosulfonil-fenilo	Br	H	H	Me	Me	530,2
V-7	3-carboxamido-fenilo	CH=CHCN	H	H	Me	Me	468,5
V-8	3-carboxamido-fenilo	CH=CHCN	H	H	Cl	Me	488,5
V-9	3-carboxamido-fenilo	CN	H	H	Cl	Me	462,2
V-10	5-(metoxi-carbonil)-piridin-3-ilo	CN	H	H	Me	Me	458,4
V-11	5-carboxi-piridin-3-ilo	CN	H	H	Me	Me	444,4
V-12	piridin-3-ilo	CN	H	H	Me	Me	400,5
V-13	pirimidin-2-ilo	CN	H	H	Me	Me	401,4
V-14	pirimidin-2-ilo	CN	Br	H	Me	Me	479,4
V-15	pirimidin-5-ilo	CN	Br	H	Me	Me	479,4
V-16	3-amino-fenilo	CN	NH ₂	H	Me	Me	[M+H] 429,4
V-17		CN	H	H	Me	Me	[M+H] 438,3
V-18	3-carboxamido-fenilo	CN	Br	H	F	Cl	[M+H] 544,0 546,0
V-19		CN	Br	H	Me	Me	562,2 534,2

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas y vehículos de dosificación para la administración oral. La administración oral puede realizarse en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración, incluidas la continua (gota a gota intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente mejorador de penetración), bucal, nasal, inhalación y supositorios, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es en general el oral aplicando un régimen conveniente de dosificación diaria, que puede ajustarse al grado de dolor y a la respuesta del paciente al principio activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, puede envasarse dentro de una forma de composición farmacéutica y dosificación unitaria. Las composiciones farmacéuticas y las formas unitarias de dosificación pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz del ingrediente activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria que se pretenda emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes o cápsulas rellenas para el uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contendrá del 5 % al 95 % de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" indica tanto formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo y los expertos en la materia sabrán entender que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones en función del órgano o tejido diana y de la dosis y de los parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente" empleado en la descripción indica un compuesto que es útil para preparar una composición farmacéutica, es sano en general, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye a los excipientes que son aceptables para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico en humanos. El término "excipiente" empleado aquí incluye tanto uno como varios excipientes.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica, por ejemplo con la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Las N-acilsulfonamidas tienen un protón ácido, que puede quitarse para formar una sal con un catión orgánico o inorgánico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio. Se da por supuesto que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen a las formas de adición de disolvente (solvatos) y a las formas cristalinas (polimorfos) aquí definidas, de la misma sal de adición de ácido.

Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, las tabletas, las píldoras, las cápsulas, los sellos, los supositorios y los gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o varias sustancias que actúan además como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo se halla en general en forma de sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla en general con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compactan en forma y tamaño deseados. Los vehículos idóneos incluyen, pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las formulaciones de forma sólida pueden contener, además del principio activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también apropiadas para la administración oral e incluyen la formulación líquida que incluye a las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Estas incluyen las preparaciones de forma sólida que se pretende convertir en preparaciones en forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse también en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitano o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el principio activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el principio activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo las gomas naturales o sintéticas, las resinas, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en formas unitarias de dosificación de tipo ampollas, jeringuillas prerrellenadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis a los que se añade un conservante. Las composiciones pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos o no acuosos, incluyen al propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener auxiliares de formulación, por ejemplo conservantes, humectantes, emulsionantes o agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede adoptar la forma de polvo, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución para la constitución antes del uso con un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, p.ej. por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, p.ej. con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse p.ej. mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, p.ej. del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluorometano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, p.ej. en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con recubrimiento entérico, adaptado a una administración con liberación persistente o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de entrega son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando la tolerancia del paciente es crucial para el régimen de tratamiento. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se alojan con frecuencia en un soporte sólido adherido sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación persistente se insertan subcutáneamente a la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben además modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar mejor la farmacocinética de los compuestos presentes para que tengan el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. El estado de una infección de VIH puede seguirse midiendo la carga vírica (RNA) o haciendo el seguimiento de los niveles de células T. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la exigencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentaciones innecesarias y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

En las formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o una sal del mismo pueden administrarse en combinación con otros agentes antivíricos, por ejemplo un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa, otro inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa o un inhibidor de proteasa de VIH. Cuando el compuesto activo o su derivado o su sal se administran en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede incrementarse con respecto al compuesto original. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, la administración puede ser concurrente o sucesiva, en lo que respecta a los derivados nucleósidos. La "administración concurrente" indica una administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes tiempos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede realizarse con una formulación única que contenga dos o más principios activos mediante una administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un principio activo individual.

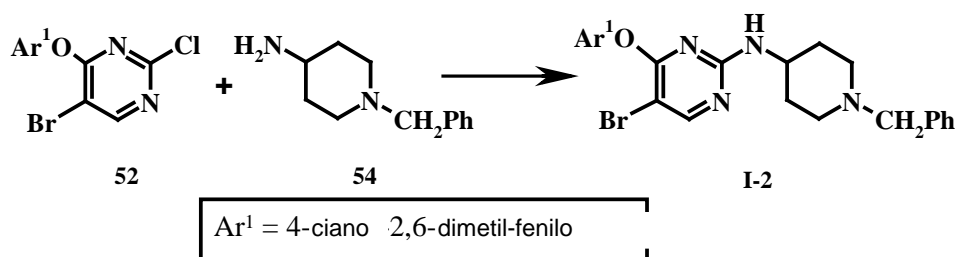
Se comprenderá que las referencias presentadas para el tratamiento abarcan también la profilaxis y el tratamiento de los estados patológicos existentes y el tratamiento de los animales incluye tanto a los humanos como a los demás animales. Además, el tratamiento de una infección de VIH, tal como se aplica aquí, incluye también el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o de un estado patológico asociado con o mediado por la infección del VIH, o de los síntomas clínicos de los mismos.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas unitarias de dosificación. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de preparación, por ejemplo tabletas, cápsulas o polvos envasados en viales o ampollas. La forma unitaria de dosificación puede ser además una cápsula, una tableta, un sello o una píldora tal cual o en forma envasada en un número apropiado de cualquiera de ellas.

Los ejemplos y obtenciones que siguen se facilitan para que los expertos en la materia puedan entender la presente invención con mayor claridad y la puedan poner en práctica con mayor facilidad. No deben tomarse como una limitación del alcance de la invención, sino como meros ejemplos ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplo 1

4-[2-(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-5-bromo-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo (I-2)



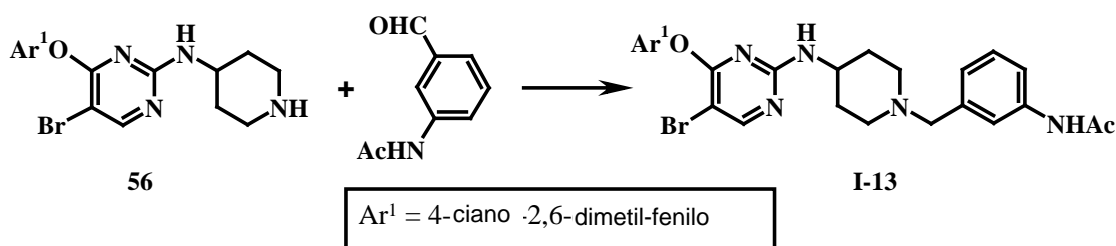
Se mezclan la 1-bencil-piperidin-4-ilamina (0,5 ml, 2,5 mmoles, nº de reg. CAS 50541-93-0), DIPEA (2,8 ml, 16 mmoles) y 4-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (52, 0,54 g, 1,6 mmoles) en NMP (30 ml) y se calienta a 100° C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante en bruto, se vierte sobre agua y salmuera. Se filtra el sólido blanco resultante, se lava con agua y se seca con vacío. Por recristalización en EtOAc/hexanos se obtienen 620 mg del compuesto I-2 en forma de sólido blanco: RMN-H (DMSO): $\delta = 8,29$ (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,26 (m, 5H, fenilo), 6,98 (ancha d, 1H, NH), 3,40 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,03 (m 2H), 1,81 (m 2H), 1,38 (m, 2H); p.f. = 158,0-159,8°C; EM (ESI) M = 492, 494.

Se obtiene de manera similar el 4-[2-(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo (I-1) excepto que el compuesto 52 se sustituye por el 4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (68a).

Se obtiene de manera similar el 4-[5-bromo-2-(1-fenil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo (IV-1) excepto que el compuesto 54 se sustituye por la 1-fenil-piperidin-4-ilamina (nº de reg. CAS 63921-23-3).

Ejemplo 2

N-(3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-acetamida (I-13)

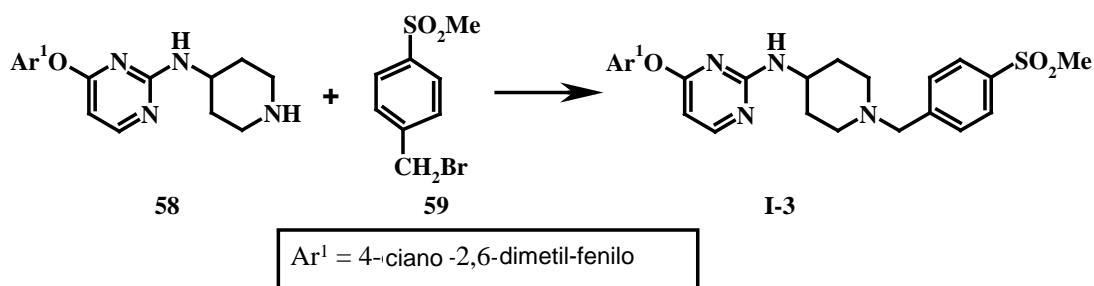


Se mezclan el 4-[5-bromo-2-(piperidin-4-ilamino)pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo (56, 17 mg, 0,042 mmoles) y N-(3-formil-fenil)-acetamida (8,2 mg, 0,05 mmoles) en MeOH (0,3 ml) con 1 gota de HOAc. A la solución resultante se le añade una suspensión de resina de PL-cianoborhidruro (42 mg, 0,8 mmoles) en 0,2 ml de DCM. Después de agitar a t.amb. durante 24 h, se filtra la resina y se lava 3 veces con DCM. Se reúnen los líquidos de la filtración y del lavado, se concentran con vacío y se purifica el residuo resultante por HPLC en fase inversa (gradiente tamponado MeCN del 10 al 90 %/TFA acuoso del 1 %), obteniéndose 18,6 mg del compuesto I-13 en forma de la sal TFA. EM: M+H = 549, 551.

Los siguientes compuestos se obtienen de manera similar, excepto que la N-(3-formil-fenil)-acetamida se sustituye por el aldehído entre paréntesis: I-4 (ácido 4-formil-benzoico), I-5 (piridina-4-carbaldehído), I-6 (tiofeno-2-carbaldehído), I-7 (tiofeno-3-carbaldehído), I-8 (tiazol-2-carbaldehído), I-9 (4-formil-benzonitrilo), I-10 (N-(4-formil-fenil)-acetamida), I-11 (pirrol-2-carbaldehído), I-12 (3H-imidazol-4-carbaldehído), I-14 (3-fluor-benzaldehído) y I-15 (3-nitrobenzaldehído).

Ejemplo 3

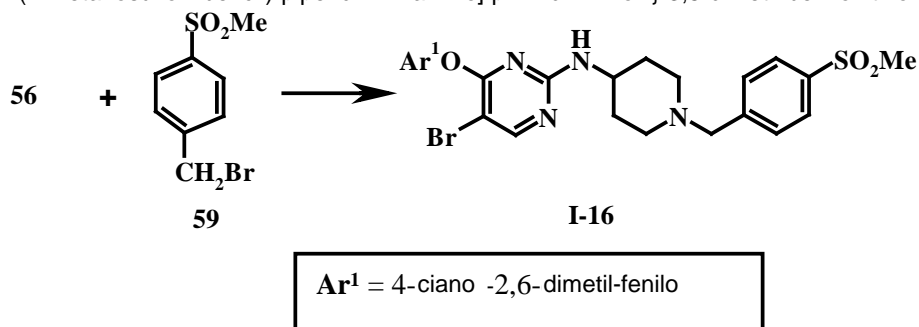
4-{2-[1-(4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (I-3)



Se calienta a 100° C durante 3 h una mezcla del compuesto 58 (100 mg, 0,31 mmoles), DIPEA (0,55 ml, 3,1 mmoles) y 1-bromometil-4-metanosulfonil-benceno (120 mg, 0,48 mmoles) en NMP (8 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla 3:2 de EtOAc/hexanos, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla 1:50:50 de TEA/acetona/hexanos, obteniéndose 98 mg del compuesto I-3 en forma de sólido marrón: RMN-H (DMSO): δ = 8,13 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,37 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,85 (ancha d, 1H, NH), 3,54 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,03 (m 2H), 1,83 (m, 2H), 1,49 (m, 2H); EM (ESI) M = 491.

10 Ejemplo 4

4-{5-bromo-2-[1-(4-metanosulfonilbencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (I-16)



Se mezclan el 4-[5-bromo-2-(piperidin-4-ilamino)pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo (20 mg, 0,050 mmoles), DIPEA (0,025 ml) y el compuesto 59 (14 mg, 0,055 mmoles) en 0,5 ml de DMF y se agitan a 25° C durante 24 h. Mediante purificación por HPLC en fase inversa (gradiente tamponado MeCN del 10 al 90 %/TFA acuoso del 1 %) se obtienen 24,4 mg del compuesto I-16 en forma de sal TFA. EM: M+H = 570, 572.

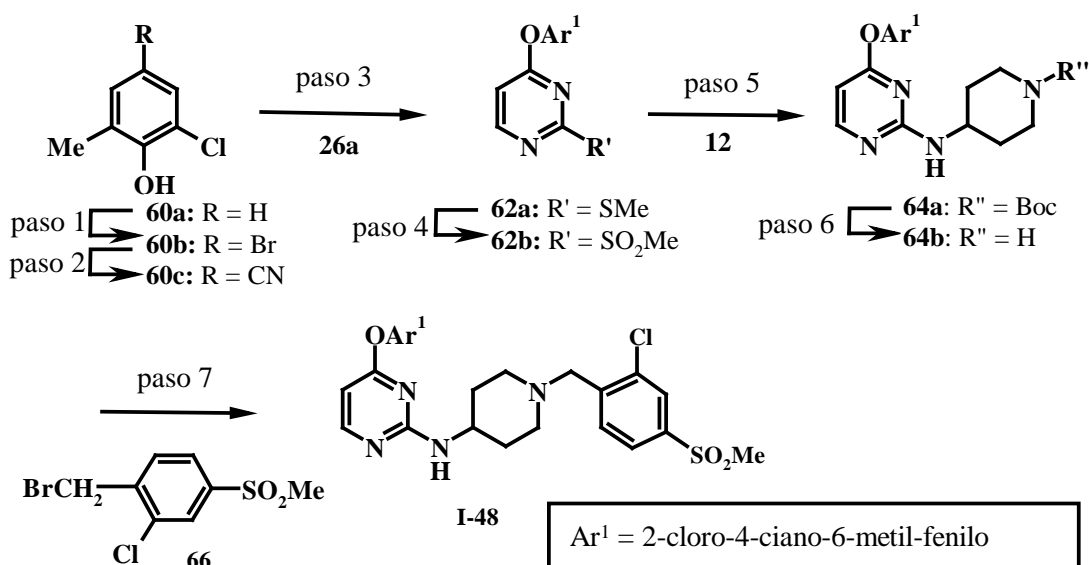
Los siguientes compuestos se obtienen de manera similar, excepto que el compuesto 59 se sustituye por el bromuro de bencilo entre paréntesis: I-17 (4-bromometil-2-cloro-1-metanosulfonil-benceno), I-18 (4-bromometil-1-nitro-benceno), I-19 (2-bromometil-benzonitrilo), I-20 (3-bromometil-benzonitrilo), I-21 (4-bromometil-3-cloro-bencenosulfonamida) y I-22 (el 4-bromometil-3-cloro-benzoato de metilo se condensa con el compuesto 56 y el éster se hidroliza con LiOH en THF acuoso), I-54 (4-bromometil-pirimidina).

Se obtiene el compuesto I-53 de manera similar, excepto que se sustituye el compuesto 56 por el 3-cloro-5-metil-4-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzonitrilo y el 59 se sustituye por la 4-bromometil-3-cloro-benzamida.

Se obtienen los compuestos I-51, I-59 y I-60 de manera similar, excepto que se sustituye el compuesto 56 por el 4-[5-bromo-2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3-cloro-5-metil-benzonitrilo y el 59 se sustituye por el 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonil-benceno, 4-bromometil-3-cloro-benzamida y 4-bromometil-3-cloro-bencenosulfonamida, respectivamente.

Ejemplo 5

3-cloro-4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-5-metil-benzonitrilo (I-48)



5 paso 1 - Se añade la NBS (100 mmoles) a una mezcla del compuesto 60a (100 mmoles) en HOAc (200 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se elimina el HOAc, se diluye el residuo con EtOAc y se lava con una solución saturada de Na₂CO₃. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 60b en forma de sólido blanco, que se emplea sin más purificación.

10 paso 2 - Puede obtenerse el 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (60c) a partir del compuesto 60b del modo descrito por G.D. Diana y T.J. Nitz en la patente US-5,464,848.

15 paso 3 - A una solución del compuesto 60c (6,9 mmoles) en NMP (10 ml) se le añade en porciones el NaH (7,3 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. A la solución resultante se le añade el compuesto 26a (7,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 140° C en un microondas durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre agua y EtOAc. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 62a, que se emplea en el paso siguiente sin purificación.

20 paso 4 - Se añade el MCPBA (6 mmoles) en porciones a una solución del compuesto 62a (6,9 mmoles) en DCM (30 ml) enfriada a 0° C. Después de calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 3 h. Se interrumpe la reacción con NaHSO₃, se diluye la mezcla reaccionante con DCM y se lava con una solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (2:1), de este modo se obtienen 1,8 g (83% en los 2 pasos) del compuesto intermedio 62b.

25 paso 5 - Se agita a 120° C durante 2 h una mezcla del 62b (3,8 mmoles) y del 12 (4,2 mmoles) en NMP (10 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por HPLC preparativa eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,600 g (36%) del compuesto 64a en forma de sólido blanco.

30 paso 6 - Se añade a t.amb. el ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución del 64a (0,47 mmoles) en DCM (10 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,400 g (100%) del compuesto 64b que se emplea sin más purificación.

35 paso 7 - Se agita a t.amb. durante 2 h una mezcla del 64b (0,175 mmoles), 66 (0,175 mmoles, nº de reg. CAS 180200-86-6) y TEA (0,2 ml) en NMP (1 ml). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,078 g (82%) del compuesto I-48 en forma de sólido blanco.

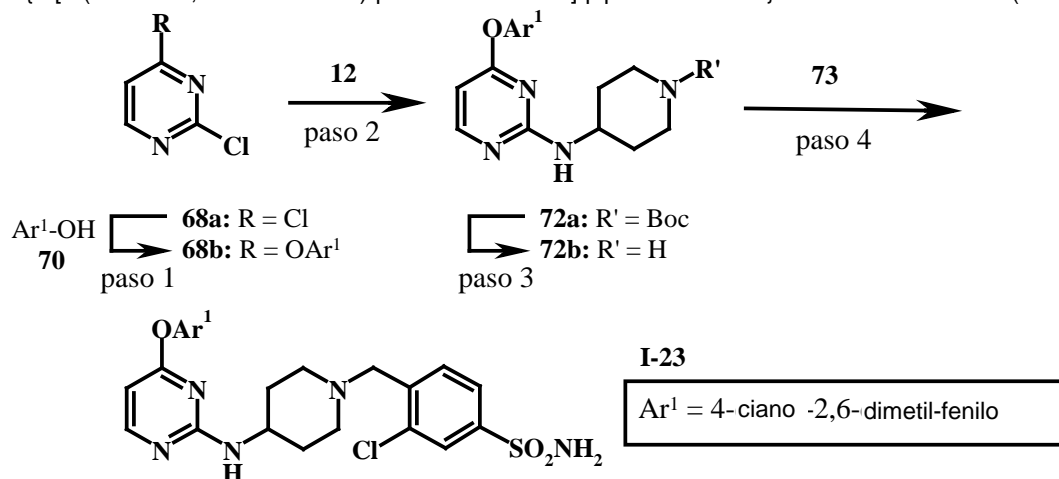
40 Se obtiene el compuesto I-26 de manera similar, excepto que en el paso 3, se sustituye el 60c por el 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzonitrilo (nº de reg. CAS 4198-90-7) y en el paso 7 se sustituye el 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonilpor la 4-bromometil-3-clorobenzamida (obtenida por bromación de la 3-cloro-4-metil-benzamida, nº de reg. CAS 24377-95-5, con NBS).

Se obtiene el compuesto I-27 de manera similar, excepto que en el paso 3 se sustituye el compuesto 60c por el 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzonitrilo (compuesto 70, nº de reg. CAS 4198-90-7).

Se obtiene el compuesto I-29 de manera similar, excepto que en el paso 3 se sustituye el 60c por el 70 y en el paso 7 se sustituye el 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonyl-benceno por el 4-bromometil-3-cloro-benzonitrilo.

Ejemplo 6

5 3-cloro-4-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-bencenosulfonamida (I-23)



10 paso 1 - Se añade a t.amb. el hidruro sódico (1 mmol, al 60% en aceite) en porciones a una solución del compuesto 70 en THF. Se agita la solución resultante durante 10 min, después se le añade la 2,4-dicloropirimidina (1 mmol, nº de reg. CAS 3934-20-1). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 6 h. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 0,230 g (88,8%) del compuesto 68b que se emplea directamente en el paso siguiente.

15 paso 2 - Se calienta a 150°C durante 2 h una mezcla del 68b (1 mmol) y el 12 (1 mmol). Se enfría la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:2), de este modo se obtienen 0,210 g (49,6%) del compuesto 72a.

20 paso 3 - A una solución del 72a (1 mmol) en DCM se le añade la TFA (1 ml), se agita la solución resultante a t.amb. durante 5 h. Una vez finalizada la reacción se eliminan los disolventes con vacío, obteniéndose 0,460 g (100%) de la sal TFA del compuesto 72b en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin purificación.

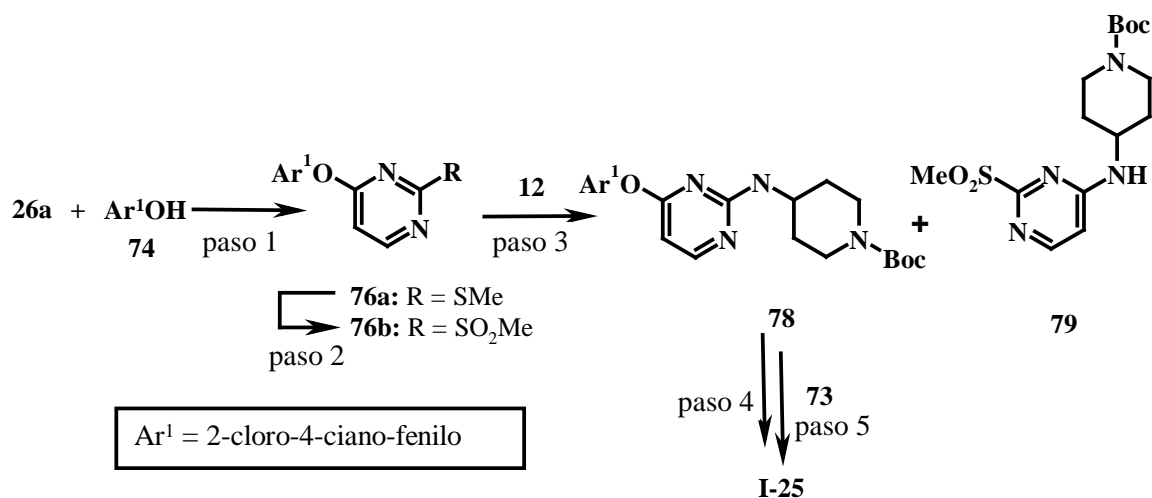
25 paso 4 - A una solución del 72b (0,2 mmoles) en MeCN se le añade la TEA (0,3 mmoles) y el 73 (0,2 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 6 h. Una vez finalizada la reacción, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por HPLC preparativa en una columna ORB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,023 g (22%) del compuesto I-23.

Obtención de la 4-bromometil-3-cloro-bencenosulfonamida (73)

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado por bromación mediada por NBS/AIBN de la 3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida (nº de reg. CAS 51893-27-6, R. Wigwag y col., publicación nº U.S.-20050282793).

Ejemplo 7

3-cloro-4-{4-[4-(2-cloro-4-ciano-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-bencenosulfonamida (I-25)



5 paso 1 - Se añade a t.amb. el hidruro sódico (1 mmol, al 60% en aceite) a una solución del compuesto 74 (1 mmol) en NMP. Se agita la solución resultante durante 5 min y después se añade el 26a (1 mmol). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min a 150° C en un microondas. Una vez finalizada la reacción se añade el EtOAc y H₂O y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se secan las fases orgánicas (Na₂SO₄), se filtran y se evapora el disolvente, obteniéndose 0,234 g (84,4%) del compuesto 76a, que se emplea en el paso siguiente sin purificación.

10 paso 2 - A una solución del 76a (1 mmol) en DCM se le añade el MCPBA (4 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 4 h. Una vez finalizada la reacción, se lava la mezcla reaccionante sucesivamente con una solución saturada de NaHSO₃ y una solución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentra con vacío, obteniéndose 0,304 g (98%) del compuesto 76b.

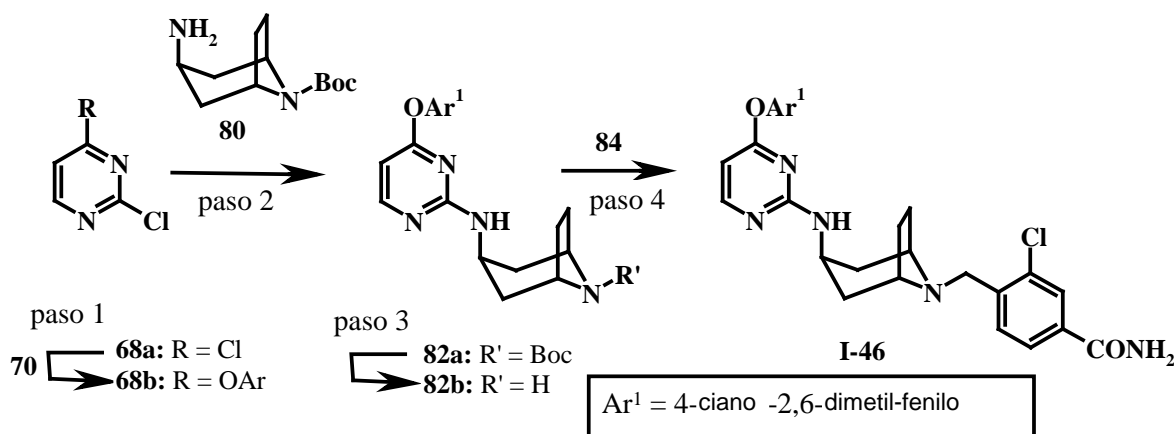
15 paso 3 - A una solución del 76b (1 mmol) en NMP se le añade el compuesto 12 (1 mmol) y se agita la mezcla resultante a 150° C durante 30 min. Una vez finalizada la reacción se purifica la mezcla resultante del 78 y el producto secundario del desplazamiento de la posición 4 del 79 por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:2), de este modo se obtienen 0,107 g (24,5%) del compuesto 78.

20 paso 4 - A una solución del 78 (0,2 mmoles) en DCM se le añade el TFA (1 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 5 h. Una vez finalizada la reacción, se evaporan los disolventes con vacío, obteniéndose 0,098 g (100%) de un aceite amarillo, que se emplea directamente en el paso siguiente sin purificación.

25 paso 5 - A una solución de la amina secundaria del paso 4 (0,1 mmoles) en MeCN se le añaden la Et₃N (0,3 mmoles) y el 73 y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por HPLC preparativa en una columna ORB-C18 de 30 x 100 mm eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,006 g (11%) del compuesto I-25.

Ejemplo 8

30 3-cloro-4-((1R,5S)-3-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-benzamida (I-46)



Se obtiene el 3-amino-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo 80 por el procedimiento de D. Marquess y col., descrito en WO 2005/080389.

5

Obtención de la 4-bromometil-3-cloro-benzamida (84)

Se calienta a reflujo durante 4 h una mezcla de 3-cloro-4-metil-benzamida (388 mg, 2,288 mmoles, nº de reg. CAS 24377-95-5), NBS (456 mg, 2,564 mmoles) y AIBN (100 mg) en CCl₄ (20 ml), pasado este tiempo el análisis por CCF indica que la reacción ha finalizado. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose 0,426 g (75%) del compuesto 84 que se emplea sin purificación en el paso siguiente.

10

paso 1 - Se agita a t.amb. durante 6 h una mezcla del 70 (10 mmoles), el 68a (10 mmoles) y K₂CO₃ (15 mmoles) en DMF (20 ml). Se vierte la mezcla sobre agua (50 ml) y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se emplea el residuo, que contiene el compuesto 68b, en el paso siguiente sin purificación.

15

paso 2 - En un tubo sellado se calienta a 160° C durante 6 h una mezcla del 68b (2 mmoles) y el 80 (2 mmoles) en n-BuOH. Cuando por CCF ya no se detecta la presencia de material de partida, se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra con vacío. Se emplea el producto 82a en bruto en el paso siguiente sin más purificación.

20

paso 3 - Se añade a t.amb. el TFA (2 ml) a una solución del 82a (1 mmol) en DCM (10 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche y se evapora el disolvente, obteniéndose 0,349 g (100%) del compuesto 82b.

25

paso 4 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 82b (1 mmol), el 84 (1 mmol) y TEA (0,1 ml) en MeCN (2 ml). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,0424 g (82%) del compuesto I-46.

30

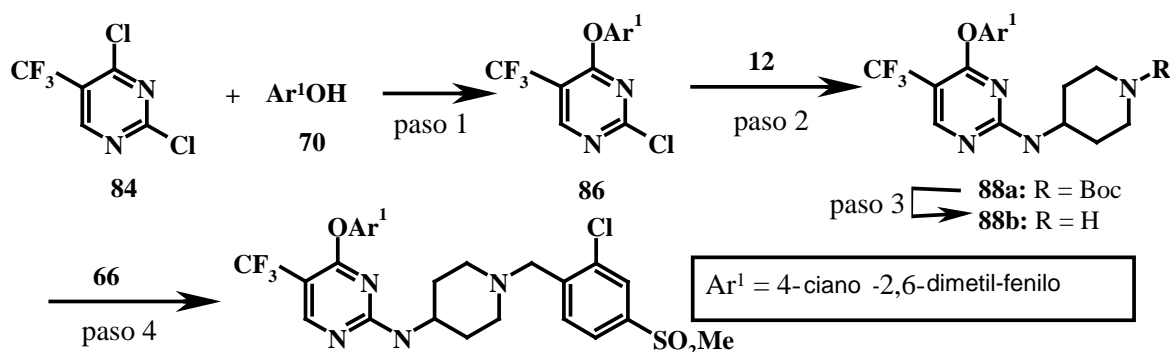
Se obtiene el I-47 de manera similar, excepto que en el paso 4 se sustituye la 4-bromometil-3-clorobenzamida por la 4-bromometil-3-cloro-bencenosulfonamida.

35

Se obtienen de manera similar el I-49, I-50 y I-56, excepto que en el paso 1 se sustituye el 68a por la 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina y, en la obtención del I-49 y I-56, en el paso 4, se sustituye la 4-bromometil-3-clorobenzamida por el 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonyl-benceno y bromuro de bencilo, respectivamente.

Ejemplo 9

4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (I-55)



I-55

5 paso 1 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 84 (20 mg, 0,922 mmoles, nº de reg. CAS 3932-97-6), el 70 (176 mg, 1,2 mmoles) y K_2CO_3 (1,27 g, 9,22 mmoles) en DMF (20 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre H_2O (20 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,2387 g (79 %) del compuesto 86.

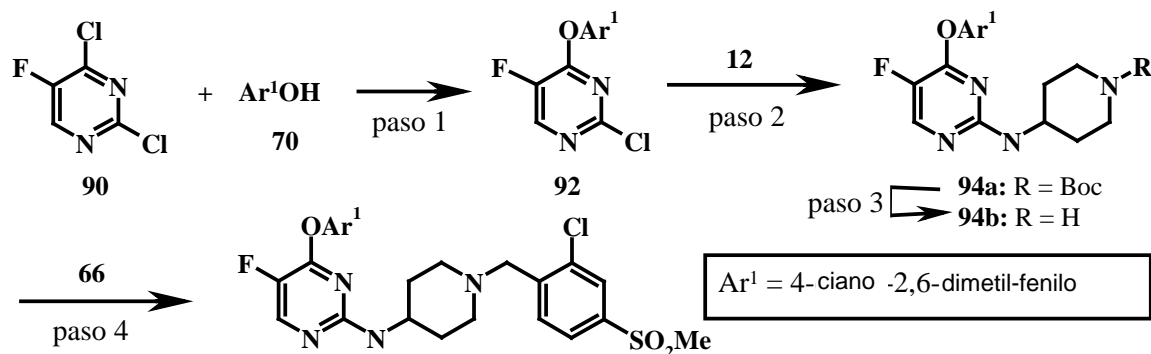
10 paso 2 - Se calienta $150^\circ C$ durante una noche una mezcla del 86 (200 mg, 0,61 mmoles) y el 12 (147 mg, 0,73 mmoles). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/ H_2O , de este modo se obtienen 0,182 g (61%) del compuesto 88a en forma de sólido blanco.

paso 3 - Se añade a t.amb. el TFA (2 ml) a una solución del 88a (0,1 mmoles) en DCM (10 ml) y se agita durante una noche. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,0392 g (100 %) del compuesto 88b que se emplea sin purificación adicional.

15 paso 4 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 88b (0,1 mmoles), el 66 (0,1 mmoles) y TEA (0,1 ml) en MeCN (2 ml). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/ H_2O , obteniéndose 0,0487 g (82%) del compuesto I-55.

Ejemplo 10

20 4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-5-fluor-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (I-57)



I-57

25 paso 1 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 90 (500 mg, 2,99 mmoles, nº de reg. CAS 2927-71-1), el 70 (485 mg, 3,3 mmoles) y K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmoles) en DMF (20 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (20 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,633 g (76%) del compuesto 92.

30 paso 2 - Se calienta a $150^\circ C$ durante una noche una mezcla del 92 (630 mg, 2,27 mmoles) y 12 (460 mg, 2,3 mmoles), pasado este tiempo ya no se detecta material de partida por CCF. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/ H_2O , de este modo se obtienen 0,610 g (61%) del compuesto 94a en forma de sólido blanco.

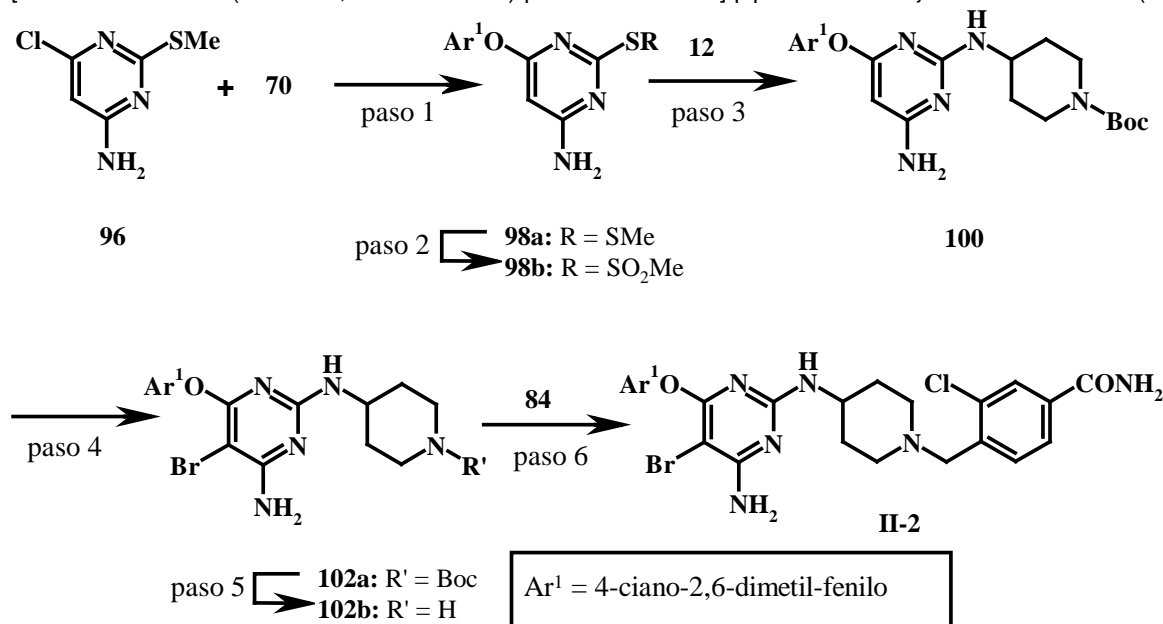
paso 3 - Se añade a t.amb. el TFA (2 ml) a una solución del 94a (1 mmol) en DCM (10 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 0,341 g (100%) del compuesto 94b que se emplea sin purificación adicional.

paso 4 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 94b (0,1 mmoles), el 66 (0,1 mmoles) y TEA (0,1 ml) en MeCN (2 ml). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,035 g (72%) del compuesto I-57.

- 5 De manera similar se obtiene el 4-{5-cloro-2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (I-58), excepto que en el paso 1 se sustituye el 90 por la 2,4,5-tricloro-pirimidina (nº de reg. CAS 5750-76-5).

Ejemplo 11

- 10 4-{4-[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-benzamida (II-2)



- 15 paso 1 - Se añade en porciones a t.amb. el hidruro sódico (1 mmol, al 60% en aceite) a una solución del 70 en NMP y se agita la solución resultante durante 10 min. A la solución del fenóxido sódico se le añade el 96 (1 mmol) y se agita la mezcla resultante a 150° C durante 30 h. Una vez finalizada la reacción, se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y H₂O y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se evapora el disolvente, obteniéndose el compuesto 98a en forma de aceite, que se usa en el paso siguiente sin más purificación.

- 20 paso 2 - A una solución del 98a en DCM se le añade el MCPBA (4 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 4 h. Una vez finalizada la reacción, se lava la mezcla reaccionante sucesivamente con una solución saturada de NaHSO₃ y una solución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 0,123 g (38,6%) del compuesto 98b, que se utiliza sin más purificación.

- 25 paso 3 - Se funde una mezcla de compuesto intermedio 98b (0,5 mmoles) y el 12 (0,5 mmoles) y se calienta a 150° C durante 2 h, obteniéndose 0,197 g (90%) del compuesto 100, que se utiliza directamente en el paso siguiente sin purificación.

- 30 paso 4 - A una solución del 100 (0,5 mmoles) en DCM se le añade en porciones la NBS (0,5 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 10 min. Se interrumpe la reacción con agua, se extrae la mezcla con DCM, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 0,273 g (100%) del compuesto 102a en forma de aceite amarillo que se emplea directamente en el paso siguiente sin purificación.

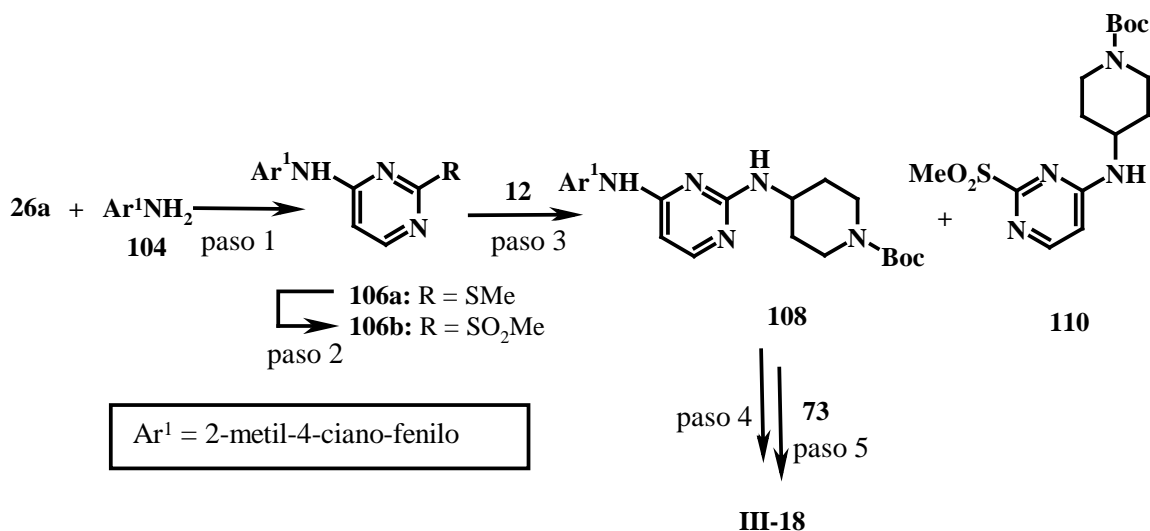
- 35 paso 5 - A una solución del 102a (0,5 mmoles) en DCM se le añade el TFA (2,5 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 5 h. Una vez finalizada la reacción, se eliminan los disolventes con vacío, obteniéndose 0,273 g (100%) del compuesto 102b en forma de aceite amarillo que se emplea en el paso siguiente sin purificación.

- 40 paso 6 - A una solución del 102b (0,2 mmoles) en MeCN se le añade la TEA (0,4 mmoles) y el 84 (0,2 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 6 h. Una vez finalizada la reacción, se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,021 g (18,8%) del compuesto II-2.

Los siguientes compuestos se obtienen de manera similar, excepto que se sustituye el 84 por el bromuro de bencilo entre paréntesis: II-1 (4-bromometil-3-cloro-sulfonamida), II-3 (1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonyl-benceno).

Ejemplo 12

5 3-cloro-4-{4-[4-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-bencenosulfonamida (III-18)



10 paso 1 - A una solución del 26a (1 mmol) en IPA se le añade el 4-metil-4-amino-benzonitrilo (104, 1 mmol) y después HCl concentrado (5 gotas). Se agita la solución a 100° C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra el precipitado resultante y se lava a fondo con IPA, obteniéndose 0,204 g (80%) del compuesto 106a.

15 paso 2 - A una solución del 106a (1 mmol) en DCM se le añade el MCPBA (4 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 4 h. Una vez finalizada la reacción se lava la mezcla reaccionante sucesivamente con una solución saturada de NaHSO₃ y una solución saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,296 g (100%) del compuesto 106b.

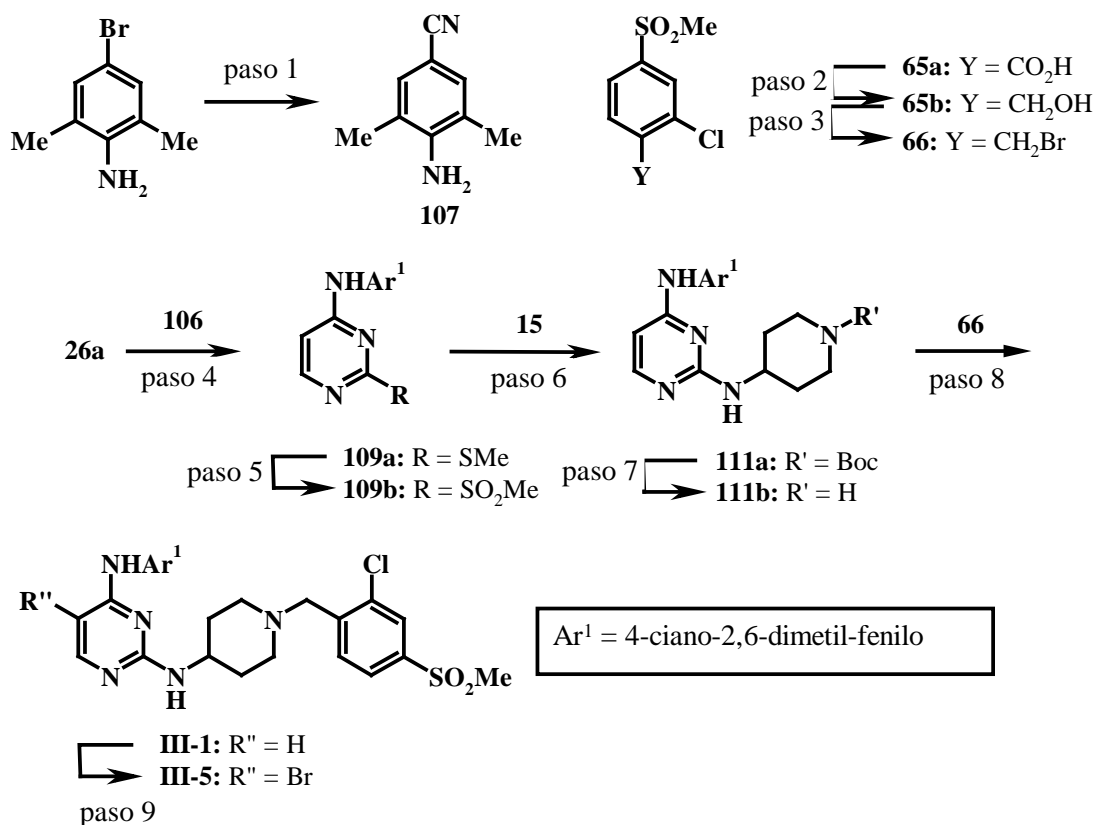
20 paso 3 - A una solución del 106b (1 mmol) en NMP se le añade el 12 (1 mmol) y se agita la mezcla resultante a 150° C durante 30 min. Una vez finalizada la reacción, se purifica la mezcla resultante por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:2), de este modo se obtienen 0,080 g (20,8%) del compuesto 108.

25 pasos 4 & 5 - A una solución del 108 (0,2 mmoles) en DCM se le añade el TFA (1 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 5 h. Una vez finalizada la reacción se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose 0,0864 g (100%) de la sal TFA de la amina deseada en forma de aceite amarillo, que se disuelve en MeCN y a la que se añade la TEA (0,5 mmoles) y el 73 (0,2 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 6 h. Una vez finalizada la reacción, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,0078 g (8%) del compuesto III-18.

30 Se obtienen los compuestos siguientes de manera similar empleando la anilina y el bromuro de bencilo entre paréntesis: III-2 (4-ciano-2,6-dimetil-anilina, 73), III-4 (4-bromo-2,6-dimetil-anilina, 73), III-6 (4-ciano-2,6-dimetil-anilina, 84), III-8 (4-bromo-2,6-dimetil-anilina, 66) y III-13 (4-ciano-2,6-dimetil-anilina, -bromometil-3-cloro-benzoato de isopropilo). Se obtiene el compuesto III-14 por hidrólisis del III-13 con LiOH en THF acuoso.

35 Ejemplo 13

4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo (III-1) y 4-{5-bromo-2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo (III-5)



paso 1 - obtención de la 4-ciano-2,6-dimetilanilina

- 5 Se agita a 200°C por irradiación de microondas durante 1 h una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilanilina (7,5 mmoles, n° de reg. CAS 24596-19-8) y CuCN (37,5 mmoles) en NMP (10 ml). Se vierte la mezcla sobre una mezcla de agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se filtra el precipitado y se separa el líquido filtrado. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos y se secan (Na₂SO₄). Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 0,383 g (35%) del compuesto **107** en forma de sólido ligeramente rosa, que puede utilizarse sin más purificación.

- 10 **paso 2** - Se añade a 0°C el ácido 2-cloro-4-metilsulfonylbenzoico (**65a**, 21,3 mmoles, n° de reg. CAS 53250-83-2) en atmósfera de N₂ a una suspensión de LiAlH₄ (25,5 mmoles) en THF anhidro (50 ml) a 0° C. Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se añaden sucesivamente agua (1 ml), NaOH del 15% (1 ml) y agua (3 ml) para interrumpir la reacción. Se filtra el precipitado y se extrae el líquido filtrado con EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el alcohol 2-cloro-4-metilsulfonylbencílico (**65b**) en forma de aceite incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.
- 15 **paso 3** - Se añade el PBr₃ (40 mmoles) a una solución del **65b** (21,3 mmoles) en Et₂O (50 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h. Se añade agua (1 ml) para interrumpir la reacción. Se diluye la mezcla con Et₂O y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:4), de este modo se obtienen 5,25 g (87%) del bromuro de 2-cloro-4-metilsulfonylbencilo (**66**) en forma de sólido blanco.

- 20 **paso 4** - En un tubo sellado se calienta a 160°C una mezcla del **26a** (2 mmoles) y el **107** (2 mmoles) tal cual. La mezcla reaccionante se convierte en una solución transparente al cabo de 30 min y empieza a solidificar el producto formado. Al cabo de 6 h, la CCF indica que no queda material de partida. Se utiliza el producto en bruto, que contiene al compuesto **109a**, para el paso siguiente sin más purificación.

- 30 **paso 5** - Se añade en porciones a 0°C el MCPBA (6 mmoles) a una solución de compuesto **109a** (2 mmoles) en DCM (15 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 3 h. Se interrumpe la reacción con NaHSO₃, se diluye la mezcla con DCM y se lava sucesivamente con una solución saturada de Na₂CO₃, agua, y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:1), de este modo se obtienen 0,573 g (95%) del compuesto **109b**.

paso 6 - Se agita a 150° C durante una noche una mezcla del 109b (1,9 mmoles) y el 12 (2,1 mmoles) en NMP (5 ml). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,422 g (63%) del compuesto 111a en forma de sólido blanco.

5 paso 7 - Se añade a t.amb. el TFA (1 ml) a una solución del 111a (1 mmol) en DCM (10 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche y se elimina el disolvente, obteniéndose 0,700 g (100%) del compuesto 111b.

10 paso 8 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 111b (1 mmol), el 66 (1 mmol) y TEA (0,1 ml) en NMP (2 ml). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,060 g (80%) del compuesto III-1 en forma de sólido blanco.

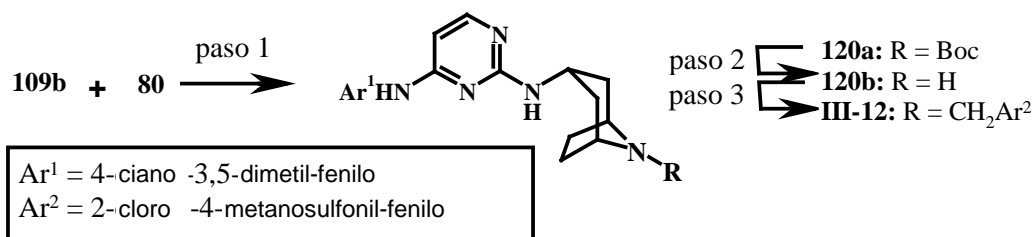
15 paso 9 - Se añade la NBS (0,067 mmoles) a una mezcla del III-1 (0,067 mmoles) en DCM (5 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h y se interrumpe la reacción con agua (1 ml). Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:2), de este modo se obtienen 0,030 g (64%) del compuesto III-5 en forma de sólido blanco.

20 Se obtienen los compuestos siguientes de manera similar empleando la anilina y el bromuro de bencilo que figuran entre paréntesis: III-7 (4-ciano-2,6-dimetil-anilina, 4-bromometil-3-cloro-bencenoamida), III-11 (4-ciano-2,6-dimetil-anilina, 4-bromometil-3-cloro-piridina) y III-15 (2-cloro-4-ciano-6-metil-anilina, 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonyl-benceno).

Se obtiene el III-17 de manera similar, excepto que en el paso 8 se sustituye el 66 por 4-bromometil-3-cloro-benzoato de isopropilo y después del paso 9 se hidroliza el carboxilato con LiOH en THF acuoso.

25 Ejemplo 14

4-{2-[(1R,5S)-8-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo (III-12)



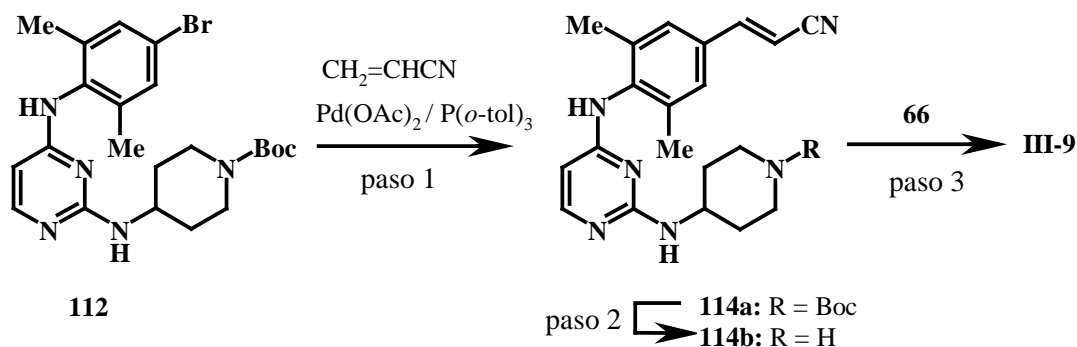
30 paso 1 - Se agita a 150° C durante una noche una mezcla de compuesto 109b (1,9 mmoles) y el 80 (2 mmoles) en NMP (5 ml). Se purifica la mezcla reaccionante en bruto por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,502 g (56%) del compuesto 120a en forma de sólido blanco.

35 paso 2 - Se añade a t.amb. el TFA (2 ml) a una solución del compuesto 120a (1 mmol) en DCM (10 ml) y se agita durante una noche. Se elimina el material volátil con vacío, obteniéndose 0,709 g (100%) del compuesto 120b que se emplea sin purificación adicional.

40 paso 3 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 120b (0,1 mmoles), el 66 (0,1 mmoles) y TEA (0,1 ml) en MeCN (2 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el producto por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,042 g (76%) del compuesto III-12

45 Ejemplo 15

(E)-3-(4-{2-[(1-2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-fenil)-acrilonitrilo (III-9)



Se obtiene el material de partida de manera similar a la descrita para el compuesto 108 (ejemplo 13), excepto que se emplea la 4-bromo-2,6-dimetil-anilina en lugar de la 4-ciano-2,6-dimetil-anilina en el paso 4.

5 paso 1 - En un tubo sellado se calienta a 140° C durante 48 h una mezcla del 112 (4,18 mmoles), Pd(0)(OAc)₂ (0,836 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (4,18 mmoles), acrilonitrilo (16,7 mmoles) y TEA (16,7 mmoles) en MeCN (20 ml). Se enfría la mezcla, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:3), de este modo se obtienen 0,560 g (30%) del compuesto 114a en forma de sólido blanco.

paso 2 - Se añade a t.amb. el TFA (1 ml) a una solución del 114a (1,25 mmoles) en DCM (10 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,920 g (100%) del compuesto 114b.

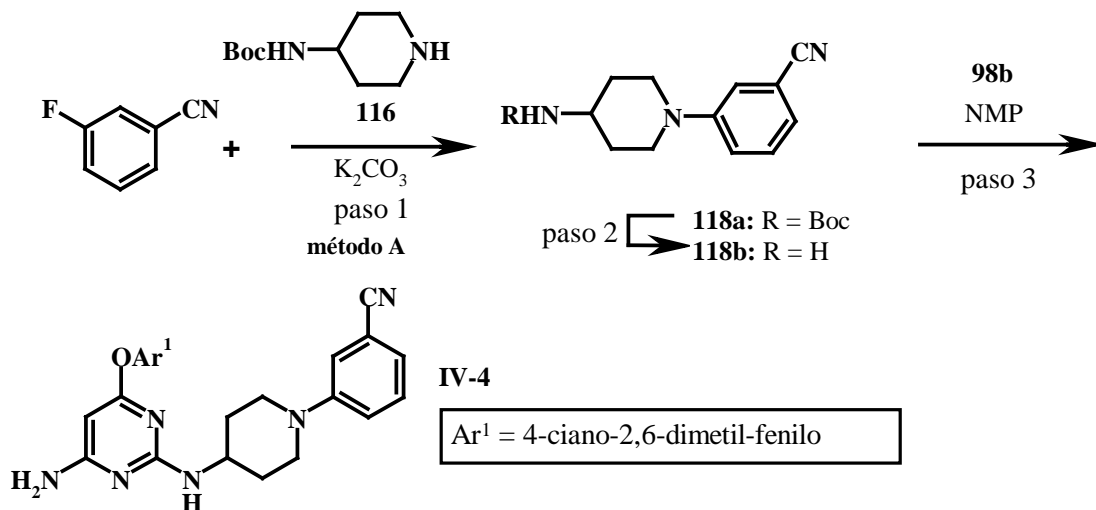
15 paso 3 - Se agita a t.amb. durante 2 h una mezcla del 114b (0,2 mmoles), el 66 (0,2 mmoles) y TEA (1 ml) en NMP (2 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,080 g (72%) del compuesto III-9 en forma de sólido blanco.

20 Se obtiene el III-10 de manera similar, excepto que en el paso 3 se sustituye el 66 por la 4-bromometil-3-cloro-benzamida (84).

Se obtiene el compuesto III-16 tratando el III-9 con NBS del modo descrito en el paso 9 del ejemplo 13.

25 Ejemplo 16

3-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-piperidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-benzamida (IV-4)



30 paso 1 (método A) - Se agita a 140° C durante una noche una mezcla de 3-fluorbenzonitrilo (24,8 mmoles), el compuesto 116 (37,2 mmoles, n° de reg. CAS 73870-95-0) y K₂CO₃ (49,6 mmoles) en DMSO (21 ml). Se enfría la mezcla, se reparte entre agua y EtOAc. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:3), de este modo se obtienen 6,5 g (87%) del compuesto 118a.

paso 2 - Se añade el TFA (5 ml) a una mezcla del 118a (21,5 mmoles) en DCM (100 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche y después se concentra, obteniéndose 12 g (100%) del compuesto 118b, que se utiliza sin más purificación.

5 paso 3 - Se agita a 150° C durante una noche la mezcla de compuesto 118b (0,5 mmoles), el 98b (0,6 mmoles) y TEA (1 mmol) en NMP (2 ml). Se purifica por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm, eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,100 g (48%) del compuesto IV-4.

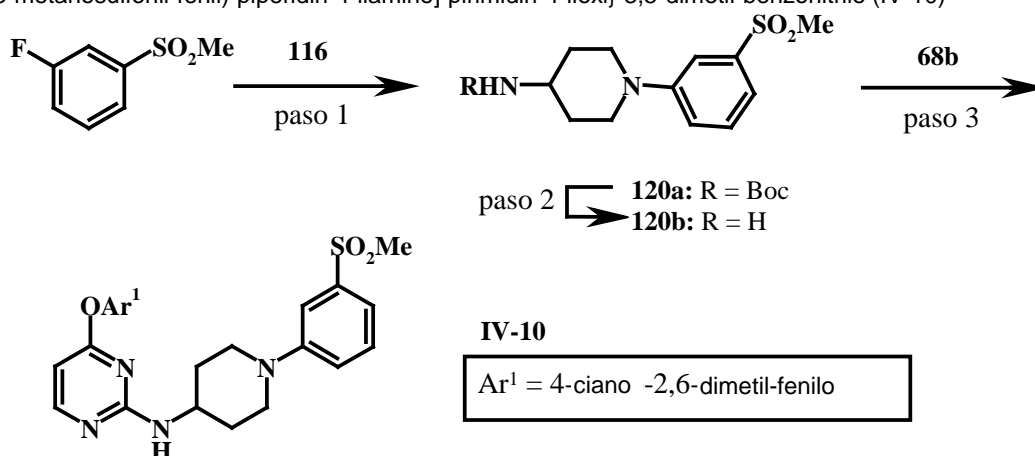
10 De manera similar se obtienen el IV-5 y el IV-6 excepto que en el paso 3 se sustituye el 98b por el 4-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo (52) y el 4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo (68b), respectivamente.

De manera similar se obtienen el IV-7 y el IV-8 empleando el 68b y el 52 en lugar del 98b, respectivamente y condensando cada pirimidina con el 124 (véase el ejemplo 18).

15

Ejemplo 17

4-{2-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (IV-10)

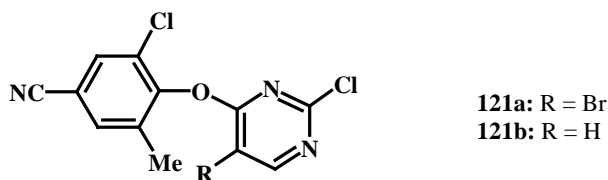


20 paso 1 - Se mantiene en ebullición a reflujo durante 48 h una mezcla de 1-fluor-3-metanosulfonil-benceno (5 mmoles) y el 116 (5 mmoles) en DIPEA (1 ml) y DMSO (10 ml) . Después de enfriar se vierte la mezcla sobre agua (50 ml) y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:2), de este modo se obtienen 0,970 g (77%) del compuesto 120a en forma de sólido blanco.

25

paso 2 - Se añade a t.amb. el TFA (1 ml) a una solución del 120a (3,85 mmoles) en DCM (10 ml) y se agita a t.amb. durante una noche. Se elimina el disolvente, obteniéndose 2,3 g (100%) del compuesto 120b, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

30 paso 3 - En un tubo sellado se calienta a 130° C durante 5 h una mezcla del 68b (0,0774 mmoles), el 120b (0,156 mmoles) y DIPEA (0,2 ml). Después de enfriar se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:2), de este modo se obtienen 0,033 g (89%) del compuesto IV-10 en forma de sólido blanco.



35

Se obtienen el 4-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-3-cloro-5-metil-benzonitrilo (121a) y el 3-cloro-4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-5-metil-benzonitrilo (121b) tratando la 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (nº de reg. CAS 36082-50-5) y el 68c, respectivamente, con el 60c del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 6.

Se obtienen los compuestos siguientes de manera similar empleando la pirimidina sustituida que figura entre paréntesis en lugar del 68b en el paso 3: IV-9 (4-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo, 52), IV-11 (121b), IV-12 (121a), IV-19 (4-(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo, 92), IV-20 (4-(2,5-dicloro-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo), IV-21 (4-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo).

5 Se obtienen los compuestos siguientes de manera similar empleando el 124 en lugar del 120b y utilizando la pirimidina sustituida que figura entre paréntesis en lugar del 68a en el paso 3: IV-13 (4-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-3-cloro-5-metil-benzonitrilo), 4-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-3-cloro-5-metil-benzonitrilo), IV-14 (3-cloro-4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-5-metil-benzonitrilo), IV-15 (4-(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo, 92),
 10 IV-16 (4-(2,5-dicloro-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo), IV-17 (4-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo).

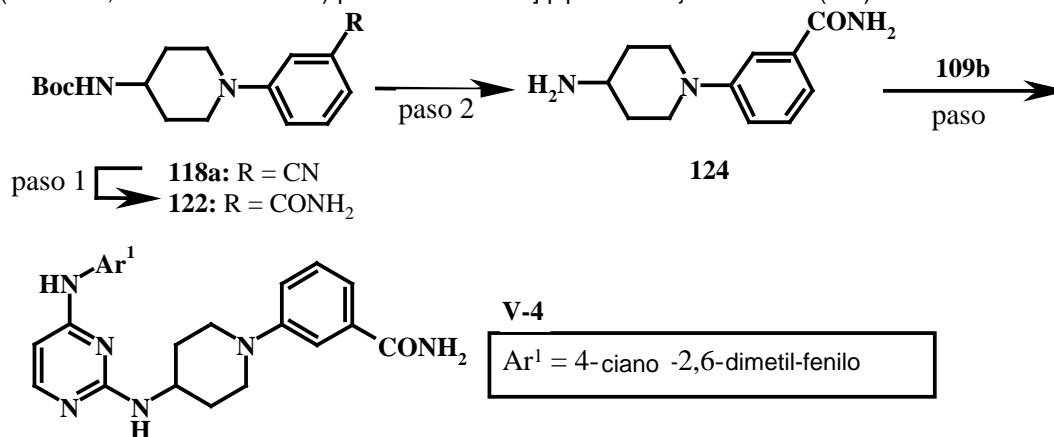
Se obtienen los compuestos siguientes de manera similar empleando la pirimidina sustituida y la 1-aril-4-amino-piperidina (ver ejemplo 20) que figuran entre paréntesis en el paso 3: IV-22 (121a, 134k), IV-23 (109b, 134k), IV-24 (121a, 135a), IV-25 (109b, 135a), IV-26 (109b, 135c), IV-27 (109b, 135b).

Se obtienen los compuestos siguientes de manera similar empleando el 121b en lugar del 68b en el paso 3 y la 1-aril-4-aminopiperidina (ver ejemplo 20) que figuran entre paréntesis: IV-28 (134a), IV-29 (134c), IV-30 (134d).

20 Se obtiene el compuesto IV-18 de manera similar empleando el 68a y 1-(3-nitro-fenil)-piperidin-4-ilamina (Nº de reg. CAS 461720-07-0 para la sal TFA, publicación U.S.-20040106622). Se obtiene el IV-31 por reducción del IV-18. Existen numerosos métodos para la reducción del grupo nitro a amina primaria, que son bien conocidos en la técnica.

25 Ejemplo 18

3-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-benzamida (V-4)



30 paso 1 - A una mezcla del 118a (8,71 mmoles) y NaOH (8,71 mmoles) en EtOH (10 ml) se le añade por goteo a t.amb. la H₂O₂ (10 ml). Se agita la mezcla a 50° C durante 0,5 h. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (2:1), de este modo se obtienen 2,51 g (90%) del compuesto 122.

35 paso 2 - Se añade el TFA (5 ml) a una solución del 122 (8,3 mmoles) en DCM (100 ml). Se agita la solución a t.amb. durante una noche y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto 124, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

40 paso 3 - A una solución del 109b (0,2 mmoles) en NMP se le añade la sal TFA del 124 (0,2 mmoles) y la TEA (0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 150° C durante una noche, se enfría y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,023 g (26%) del compuesto V-4.

45 Se obtienen los compuestos siguientes de manera similar empleando la pirimidina y piperidina sustituidas que figuran entre paréntesis en el paso 3: V-1 (109b, 118a), V-6 (3 4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-2-metanosulfonil-pirimidina, 120b) y V-12 (109a, 134a).

Se obtiene el compuesto V-9 de manera similar, excepto que en el paso 3 se sustituye el 109b por el 3-cloro-4-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-iloxi)-5-metil-benzonitrilo. Este último se obtiene por condensación del 26a y 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y posterior oxidación con MCPBA.

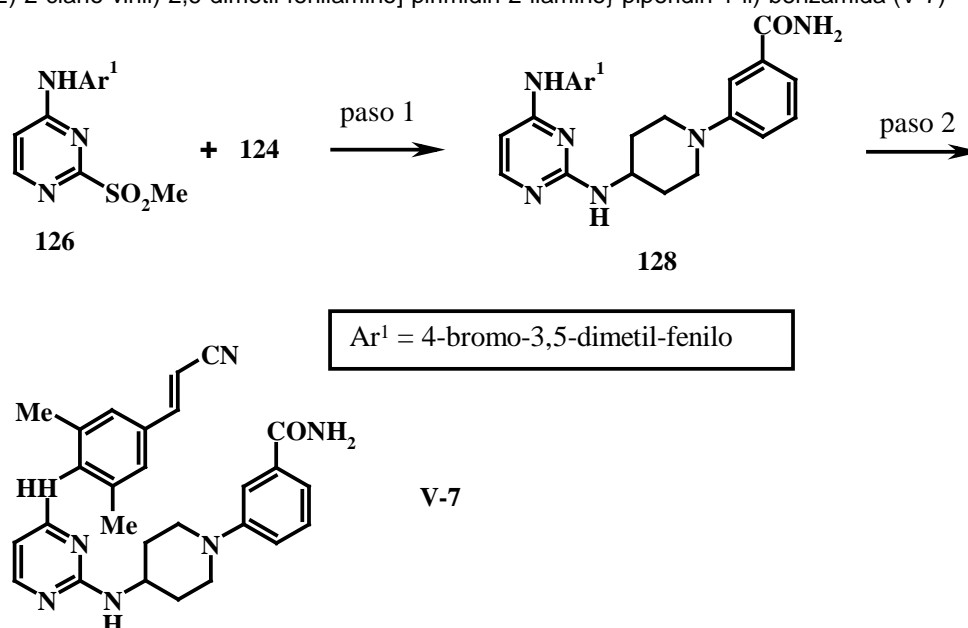
- 5 Se obtiene el V-2 por condensación del 109b y el 118a (del ejemplo 20) del modo descrito en el paso 3 del presente ejemplo y posterior bromación con la NBS del modo descrito en el paso 9 del ejemplo 13.

- 10 Se obtiene el V-13 por condensación del 109b y 134b (del ejemplo 20) del modo descrito en el paso 3 del presente ejemplo. Se obtiene el V-14 por condensación del 4-(5-bromo-2-metanosulfonil-pirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetil-benzonitrilo, que se obtiene por bromación del 109b y el 134b con la NBS (véase el ejemplo 20) del modo descrito en el paso 3 del presente ejemplo.

- 15 Se obtienen el V-5 y V-3 por bromación con NBS del V-1 y el V-4, respectivamente, del modo descrito en el paso 9 del ejemplo 13.

Ejemplo 19

3-(4-{4-[(E)-2-ciano-vinil]-2,6-dimetil-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-piperidin-1-il)-benzamida (V-7)



- 20 Se obtiene la (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-amina (126) por procedimientos similares a los descritos en los pasos 4 y 5, respectivamente, del ejemplo 13, excepto que se sustituye el 107 por la 4-bromo-3,5-dimetil-anilina.

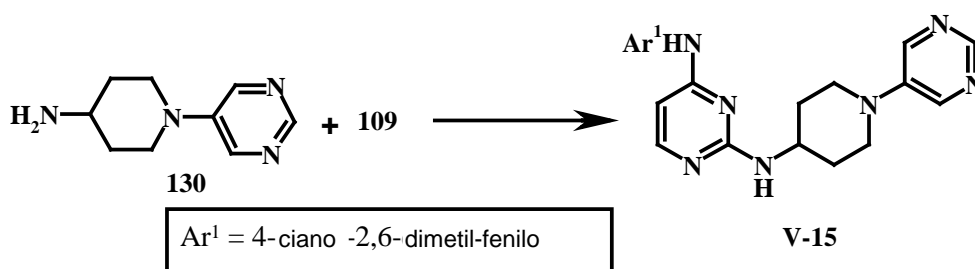
- 25 paso 1 - Se agita a 150° C durante una noche una mezcla del 126 (4 mmoles) y el 124 (4,3 mmoles) en NMP (8 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,475 g (24%) del compuesto 128 en forma de sólido blanco.

- 30 paso 2 - En un tubo sellado se agita a 140° C durante 48 h una mezcla del 128 (0,12 mmoles), Pd(0)(OAc)₂ (0,024 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (0,12 mmoles) y acrilonitrilo (0,5 ml) en TEA (0,5 ml) y MeCN (5 ml). Después de enfriar, se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc, de este modo se obtienen 0,0215 g (38%) del compuesto V-7 en forma de sólido blanco.

- 35 Se obtiene el V-8 de manera similar, excepto que en el paso se emplea la (4-bromo-2-cloro-6-metil-fenil)-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-amina (obtenida a partir de la 4-bromo-2-cloro-6-metil-fenilamina, n° de reg. CAS 30273-42-8 y el 26a del modo descrito en los pasos 4 y 5 del ejemplo 13) en lugar del 126.

Ejemplo 20

4-[5-bromo-2-(1-pirimidin-5-il-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5-dimetil-benzonitrilo (V-15)



Procedimiento general de adición catalizada con CuI (método B- esquema E)

5 Se agita a 90° C durante 20 h una mezcla de un haluro de aril- o heteroarilo (1 mmol), el compuesto 116 (1,2 mmoles), K₂CO₃ (2 mmoles), CuI (0,2 mmoles) y L-prolina (0,3 mmoles) en DMSO (3 ml). Se enfría la mezcla, se reparte entre agua y EtOAc. Se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en SiO₂, obteniéndose el correspondiente derivado protegido de 1-(hetero)aryl-piperidin-4-ilamina derivado (rendimiento: 20-80%).

10 Se elimina el grupo protector tert-butoxicarbonilo del producto de adición con TFA y DCM del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 17.

15 A una solución del 109 (0,2 mmoles) en NMP se le añade la TFA del 130 (0,2 mmoles) y la TEA (0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 150° C durante una noche, se enfría y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,023 g (26%) del compuesto V-15.

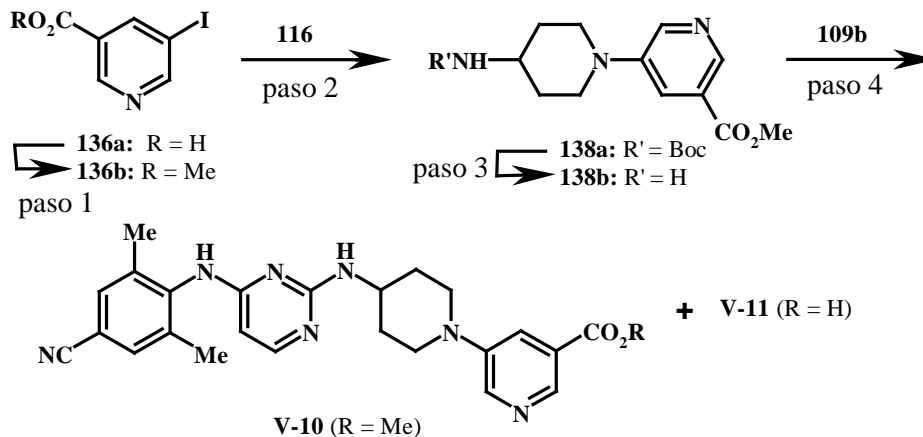
20 Se obtienen las siguientes 4-amino-1-(hetero)aryl-piperidinas aplicando los esquemas generales descritos anteriormente.

132	134	
Producto 134	Material de partida 132	
3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-ilamina (134a)	3-yodo-piridina	B ¹
1-pirimidin-5-il-piperidin-4-ilamina (134b)	5-bromo-pirimidina	B
1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ilamina (134c)	2-bromo-pirimidina	B
[3-(4-amino-piperidin-1-il)-fenil]-acetoniitrilo (134d)	3-bromo-fenil-acetonitrilo	B
(4-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-il)-acetoniitrilo (134f)	(5-bromo-piridin-3-il)-acetoniitrilo	B
3-(4-amino-piperidin-1-il)-bencenosulfonamida (134g)	3-bromo-bencenosulfonamida	B
4-(4-amino-piperidin-1-il)-bencenosulfonamida (134h)	4-bromo-bencenosulfonamida	B
4-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-carboxilato de metilo (134j)	4-yodo-nicotinato de metilo	B
3-(4-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-benzonitrilo (134k)	3-cloro-5-fluor-benzonitrilo	A ¹
3-(4-amino-piperidin-1-il)-5-fluor-benzonitrilo (134m)	3,5-difluor-benzaldehído	A
4-(4-amino-piperidin-1-il)-benzonitrilo (134n)	4-fluor-benzonitrilo	A
2-(4-amino-piperidin-1-il)-benzonitrilo (134o)	2-fluor-benzonitrilo	A
1. método B - ver ejemplo 20		
2. método A - ver ejemplo 16		

Se obtienen la 3-(4-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-benzamida (135a), la 4-(4-amino-piperidin-1-il)-benzamida (135b) y la 2-(4-amino-piperidin-1-il)-benzamida (135c) a partir de los compuestos 134k, 134n y 134o, respectivamente, aplicando el procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 18.

Ejemplo 21

4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxilato de metilo (V-10) y ácido 4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (V-11)



5

paso 1 - Se disuelve el ácido 5-yodo-nicotínico (136a, nº de reg. CAS 15366-65-1) en MeOH, se le añade el SOCl₂ (3 equivalentes) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se evaporan los disolventes volátiles. Se reparte el residuo entre DCM y una solución saturada de NaHCO₃ y se seca la fase DCM (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto 136b.

10

paso 2 - Se lleva a cabo una condensación mediada por el Cu(I) del 116 y el 136b aplicando el método B descrito en el ejemplo 20, obteniéndose el compuesto 138a.

15

Se efectúan los pasos 3 & 4 del modo descrito en los pasos 2 & 3 del ejemplo 18, obteniéndose el compuesto V-10. Se aísla el V-11 como producto secundario de esta reacción.

Ejemplo 22

4-{5-bromo-2-[1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (I-61)

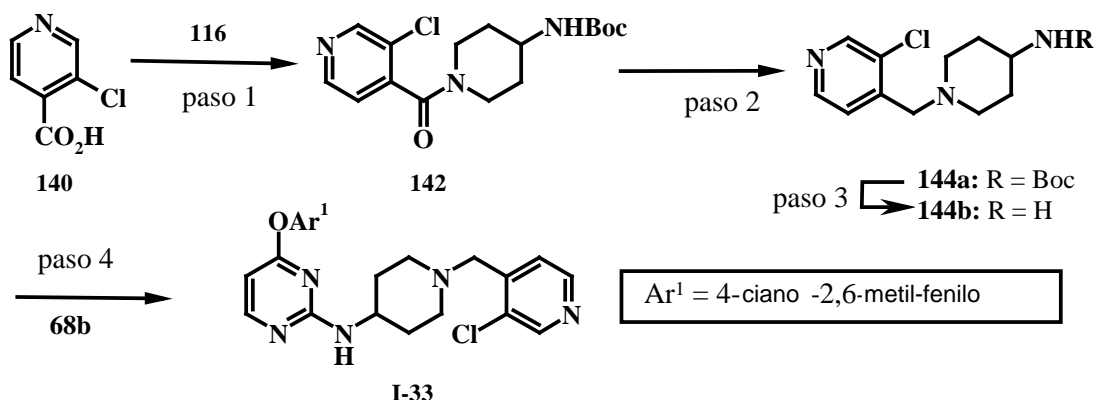
20

A una solución de la sal TFA del 56 (1 mmol) en MeCN se le añade la TEA (1,5 mmoles) y (1-bromo-etil)-benceno (1 mmol) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 6 h. Una vez finalizada la reacción, se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC preparativa en una columna ODB-C18 de 30 x 100 mm eluyendo con MeCN/H₂O, de este modo se obtienen 0,120 g (24,6%) del compuesto I-61.

25

Ejemplo 23

4-{2-[1-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (I-33)



30

paso 1 - A una solución del 140 (1 mmol) en DCM (10 ml) se le añaden EDCI-HCl (1,1 mmoles), HOBT (1,1 mmoles) y NMP (2,5 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 5 min, después se le añade el 116 (1 mmol) y se agita la mezcla reaccionante durante 5 h. Se interrumpe la reacción con una solución de NaOH del 2% (10 ml) y se extrae la mezcla con DCM (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (15 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 659 mg (97,4%) del compuesto 142 en forma de sólido blanco.

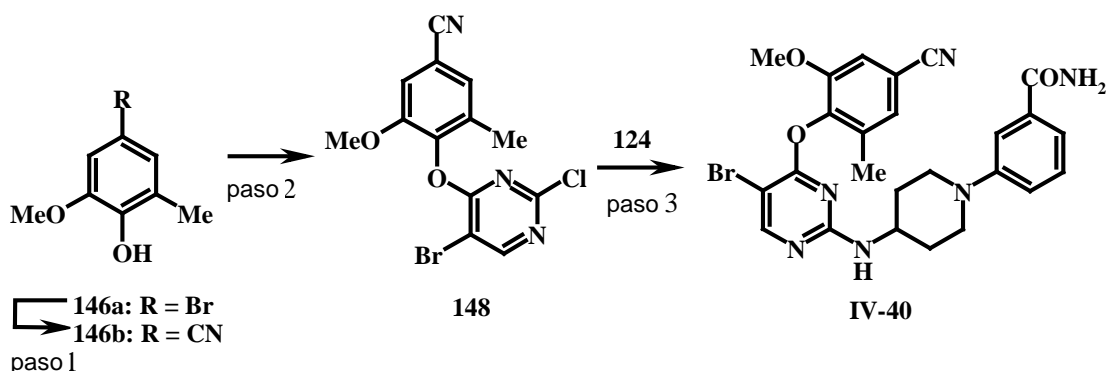
paso 2 - A una solución del 142 (1 mmol) en THF se le añade el $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1M, 4 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 80°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se interrumpe la reacción con adición de MeOH. Después de concentrar la solución a sequedad, se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano (1:1), así se obtienen 194 mg (60%) del compuesto 144a.

5 paso 3 - A una solución del 144a (0,3 mmoles) en DCM se le añade el TFA (1 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 5 h. Se evaporan los disolventes con vacío, obteniéndose un aceite amarillo (100%), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

10 paso 4 - En un tubo sellado se calienta a 120°C durante 5 h una solución del 68b (0,2 mmoles) y el 144b en DIPEA. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose 29 mg (32%) del compuesto I-33 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 24

15 3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2-metoxi-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-benzamida (IV-40)



paso 1 - Se agita a 150°C durante una noche una mezcla de 146a (100 mmoles) y CuCN (200 mmoles) en DMSO (50 ml). Se vierte la mezcla sobre una mezcla de agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). Se filtra el precipitado y se separa el líquido filtrado. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 , obteniéndose el producto 146b (rendimiento: 71,6%).

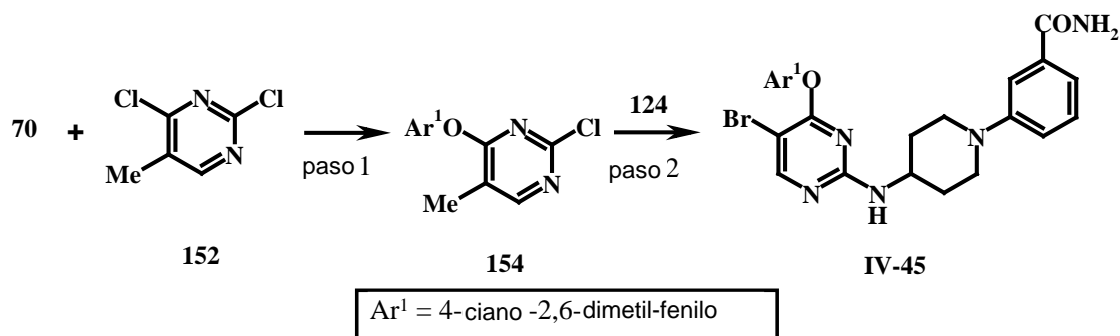
20 paso 2 - Se agita a t.amb. durante 6 h una mezcla del 146b (10 mmoles), 2,4-dicloro-5-bromo-pirimidina (150, 10 mmoles) y K_2CO_3 (15 mmoles) en DMF (20 ml). Se vierte la mezcla sobre agua (50 ml) y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se usa el residuo en el paso siguiente sin más purificación.

25 paso 3 - En un tubo sellado se calienta a 110°C durante 5 h una mezcla del 124 (0,0774 mmoles), el 148 (0,0774 mmoles) y DIPEA (0,2 ml). Después de enfriar, se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía a través de SiO_2 , obteniéndose 0,037 g (89%) del compuesto IV-40 en forma de sólido blanco.

30 Se obtienen los compuestos IV-32, IV-33, IV-34 y IV-35 aplicando el mismo procedimiento, excepto que se sustituye el 124 por el 3-(4-amino-piperidin-1-il)-benzoato de metilo, que se obtiene a partir del 3-bromobenzoato de metilo y el 116 aplicando las condiciones descritas en el paso 1 del ejemplo 27. La hidrólisis del éster y la conversión en la amida se llevan a cabo por adición catalizada con EDCI del ácido correspondiente con metilamina, ciclopropilamina, 2-amino-etanol y 2-dimetilamino-etano-amina. Un procedimiento de adición ilustrativo se describe en el paso 5 del ejemplo 27.

Ejemplo 25

35 3-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-benzamida (IV-45)

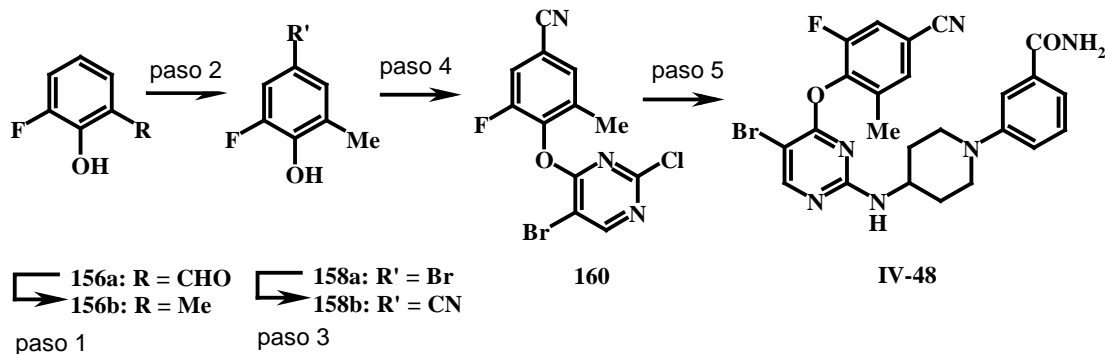


paso 1 - Se efectúa la condensación de los compuestos 70 y 152 (nº de reg. CAS 1780-31-0) para obtener el 154 del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 24.

- 5 paso 2 - En un tubo sellado se calienta a 150° C durante una noche una mezcla del 124 (0,1 mmoles), el 154 (0,1 mmoles) y la DIPEA (0,2 ml) en DMSO (1 ml). Después de enfriar, se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,033 g (73%) del compuesto IV-45.

Ejemplo 26

- 10 3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2-fluor-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-benzamida (IV-48)



- 15 paso 1 - A una solución del 156a (3,0 g, 21,5 mmoles, nº de reg. CAS 394-50-3) en MeOH (250 ml) se le añade Pd/C (300 mg) en atmósfera de argón. Se calienta la mezcla a 50° C durante 3 d con una presión de hidrógeno de 50 psi. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto 156b, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

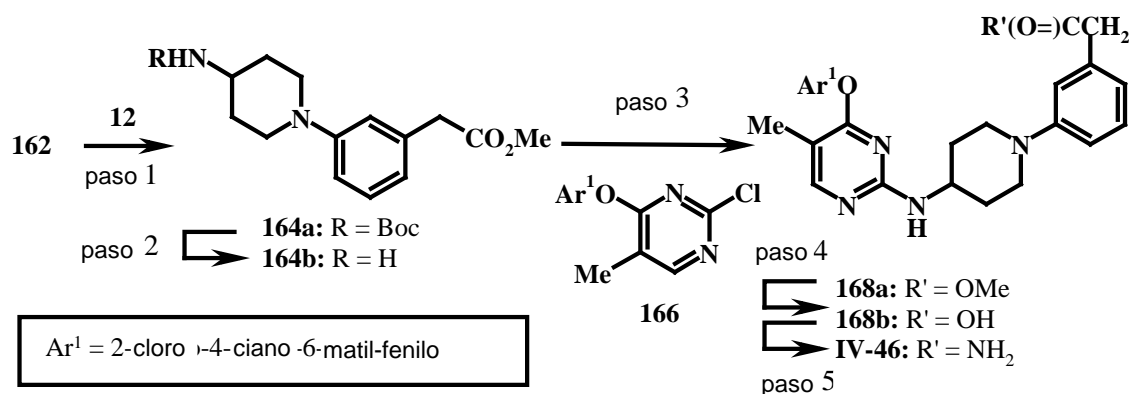
- 20 paso 2 - A una solución del 156b (aprox. 21,5 mmoles, del paso 1) en HOAc (30 ml) en un baño de agua-hielo se le añade en porciones la NBS (4,0 g, 22,6 mmoles). Se calienta la mezcla a t.amb. y se agita durante una noche. Se elimina la mayor parte del disolvente con vacío. Se diluye el residuo con EtOAc, después se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 2,8 g (63,7% de los dos pasos) del compuesto 158a en forma de sólido blanco.

- 25 paso 3 - A una solución del 158a (2,8 g, 13,7 mmoles) en DMSO (16 ml) se le añade el CuCN (3,68 g, 41 mmoles). Se calienta la mezcla a 140° C en atmósfera de Ar durante una noche. Se enfría la mezcla a aprox. 100 °C y se vierte lentamente sobre EtOAc agitado. Se filtra la mezcla. Se lava el líquido filtrado con H₂O y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos y se lavan con salmuera. Se seca la mezcla (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 1,72 g (80%) del compuesto 158b.

- 30 Se condensa el fenol 158b con el 150 del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 24, obteniéndose el compuesto 160 que se condensa con el 124 del modo descrito en el paso 3 del ejemplo 24, obteniéndose el compuesto II-48.

Ejemplo 27

- 35 2-(3-{4-[4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-fenil)-acetamida (IV-46)



5 paso 1 - Se calienta a 90° C durante una noche una mezcla de (3-bromo-fenil)-acetato de metilo (162, 5 mmoles), el 116 (7 mmoles), K₂CO₃ (10 mmoles), CuI (0,5 mmoles) y L-prolina (1 mmol) en DMSO (10 ml). Se enfría la mezcla y se reparte entre agua y EtOAc. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,91 g (74%) del compuesto 164a.

10 paso 2 - Se lleva a cabo del modo descrito en el paso 6 del ejemplo 5, obteniéndose el 164b. La condensación del 164b y el 166 (paso 3) se efectúa del modo descrito en el paso 3 del ejemplo 24, obteniéndose el 168a. Se obtiene la pirimidina buscada 166 por condensación del 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y el 152 del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 24.

15 paso 4 - Se calienta a reflujo y se agita durante una noche una mezcla del 168a (1 mmol) y LiOH (10 mmoles) en THF (3 ml) y H₂O (1 ml). La CCF indica que el material de partida se ha consumido. Se elimina el disolvente, se diluye la mezcla con agua y se ajusta el pH a aprox. 3 con HCl 2 N. Se filtra el producto y se seca con vacío, obteniéndose 458 mg (93%) del compuesto 168b (93%).

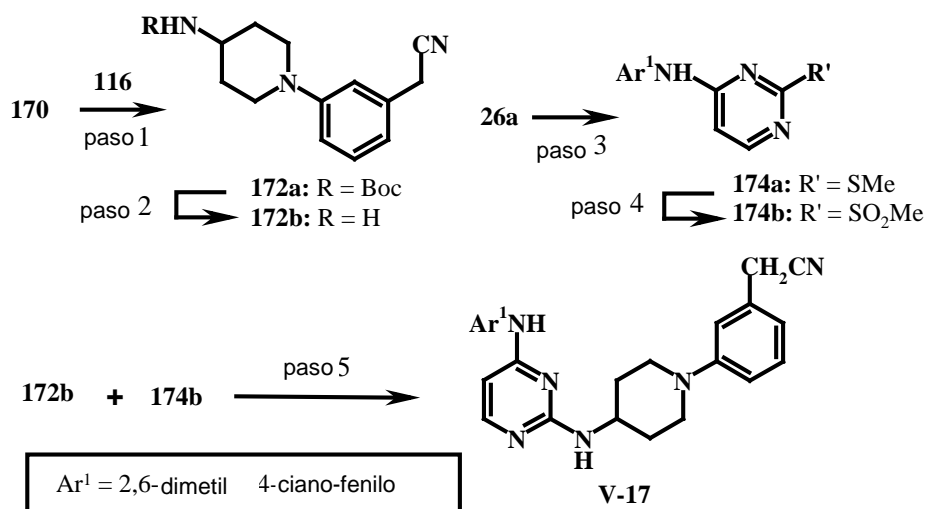
20 paso 5 - Se agita a t.amb. durante 1 h una mezcla del 168b (0,1 mmoles), EDCI (0,15 mmoles) y HOBt (0,15 mmoles) en DCM, después se le añade amoníaco y se agita la mezcla durante una noche. Se diluye la mezcla con DCM y se lava con una solución 2 N de NaOH. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,040 g (82%) del compuesto IV-46.

25 Se obtiene el IV-43 de manera similar a la descrita para el IV-46, excepto que se sustituye el 152 por el 150, obteniéndose la correspondiente 5-bromo-pirimidina y en el paso 5 se sustituye el amoníaco por el 2-amino-propan-1-ol. Se obtiene el IV-42 de manera similar a la descrita para el IV-43, excepto que se omite el paso 5.

30 Se obtiene el IV-36 de manera similar, excepto que se sustituye el 166 por el 4-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo. Se obtiene el IV-41 de manera similar a la descrita para el IV-36, excepto que en el paso 5 se sustituye el amoníaco por la 2-dimetilamino-etanoamina.

Ejemplo 28

4-{2-[1-(3-cianometil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo (V-17)



La obtención del 172b se efectúa del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 27, excepto que se emplea el (3-bromo-fenil)-acetonitrilo en lugar del 162. Se realiza el paso 2 del modo descrito en el paso 6 del ejemplo 5, obteniéndose el compuesto 172b.

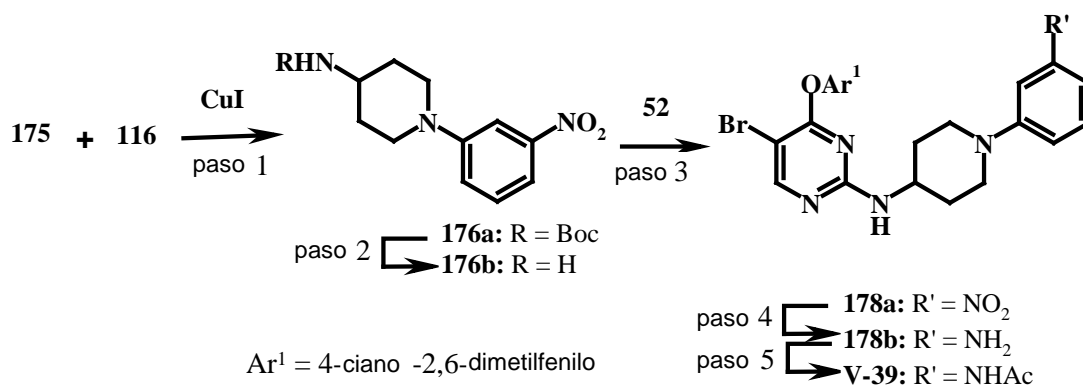
paso 3 - En un tubo sellado se calienta a 160° C una mezcla del 26a (2 mmoles) y 4-amino-3,5-dimetilbenzonitrilo (2 mmoles). La mezcla reaccionante se convierte en una solución transparente después de 30 min y empieza a solidificar el producto formado. Después de 6 h, la CCF indica que no queda material de partida sin reaccionar. Se utiliza el producto en bruto para el paso siguiente sin más purificación.

paso 4 - Se añade en porciones a 0°C el m-CPBA (6 mmoles) a una solución del 174a (2 mmoles) en DCM (15 ml). Después se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 3 h. Se interrumpe la reacción con Na₂S₂O₃, se diluye la mezcla con DCM y se lava sucesivamente con una solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,573 g (95% en los dos pasos) del compuesto 174b.

paso 5 - En un tubo sellado se calienta a 150°C durante una noche una mezcla del 172b (0,1 mmoles), el 174b (0,1 mmoles) y la DIPEA (0,2 ml) en DMSO (2 ml). Después de enfriar, se concentra la mezcla y se purifica por HPLC prep., obteniéndose 0,024 g (56%) del compuesto V-17.

Ejemplo 29

N-(3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-fenil)-acetamida (IV-39)



Se efectúa la obtención del 176b del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 27, excepto que se emplea el 3-bromonitrobenzoceno en lugar del 162. Se realiza el paso 2 del modo descrito en el paso 6 del ejemplo 5, obteniéndose el 176b. Se obtiene el 4-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (52) por condensación del 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzonitrilo (177) y el 150 del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 24, excepto que se sustituye el 146b por el 177. La condensación de 176b y el 52 (paso 3) se lleva a cabo por el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 24.

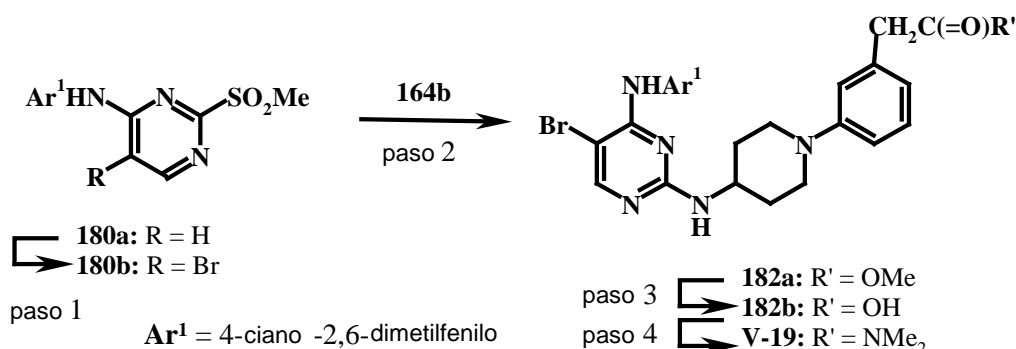
paso 4 - Se mantiene en ebullición a reflujo durante una mezcla del 178a (2 mmoles) y SnCl₂ (6 mmoles) en EtOAc (10 ml). Se lava la mezcla con una solución de Na₂CO₃ (10 ml) y salmuera. Se seca la solución orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto 178b, que se emplea en el paso siguiente sin purificación adicional.

5
paso 5 - A una solución del 178b (0,1 mmoles) y DIPEA (0,2 ml) en DCM (5 ml) se le añade a 0°C el cloruro de acetilo (0,12 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 1 h. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,40 g (74% en los 2 pasos) del compuesto IV-39.

10 Se obtiene el IV-38 de manera similar, excepto que en el paso 5 se sustituye el cloruro de acetilo por el cloruro de metanosulfonilo.

Ejemplo 30

15 2-(3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-fenil)-N,N-dimetil-acetamida (V-19)

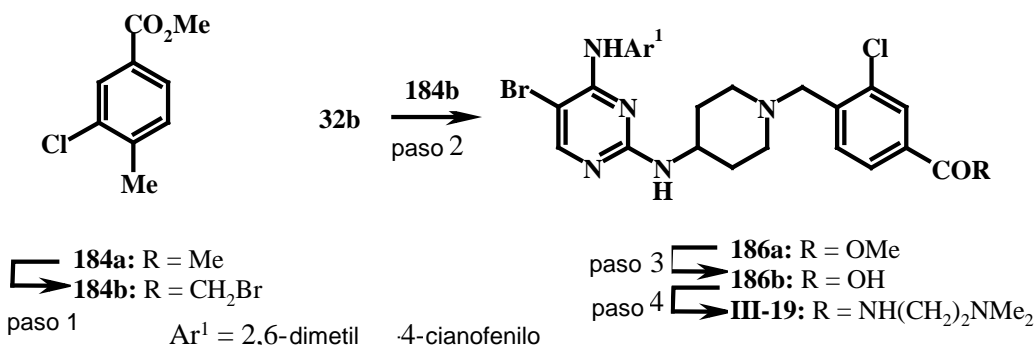


20 paso 1 - A una solución del 180a (0,5 mmoles) en DCM se le añade la NBS (1 mmol). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche. Se interrumpe la reacción con agua y se extrae la mezcla con DCM. Se seca el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtra y se evaporan los disolventes. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,169 g (85%) del compuesto 180b.

25 Se lleva a cabo la condensación del 164b y el 180b (paso 2) por el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 28, obteniéndose el compuesto 182a. Se efectúan los pasos 4 y 5 del modo descrito en los pasos 4 y 5 del ejemplo 27, excepto que en el paso 5 se sustituye el amoníaco por dimetilamina.

Ejemplo 31

30 4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida (III-19)



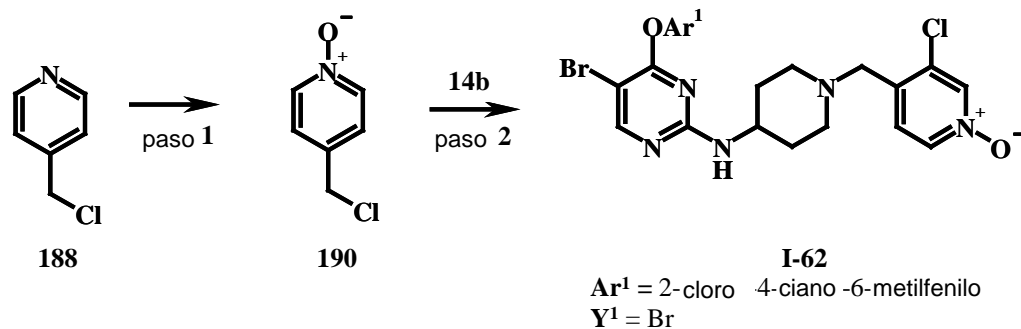
35 paso 1 - Se calienta a reflujo durante 4 h una mezcla del 184a (2 mmoles), NBS (2,2 mmoles) y AIBN (100 mg) en CCl₄ (20 ml). Se enfría la mezcla, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,395 g (75%) del compuesto 184b.

paso 2 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 32b (1 mmol), el 184b (1 mmol) y la TEA (0,1 ml) en DCM (2 ml). Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,467 g (80%) del compuesto 186a.

- 5 Se realizan los pasos 3 y 4 con arreglo a los procedimientos descritos en los pasos 4 y 5 del ejemplo 27, excepto que en el paso 5 se sustituye el amoníaco por la N¹,N¹-dimetil-etano-1,2-diamina.

Ejemplo 32

4-{5-bromo-2-[1-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3-cloro-5-metil-benzonitrilo (I-62)



10

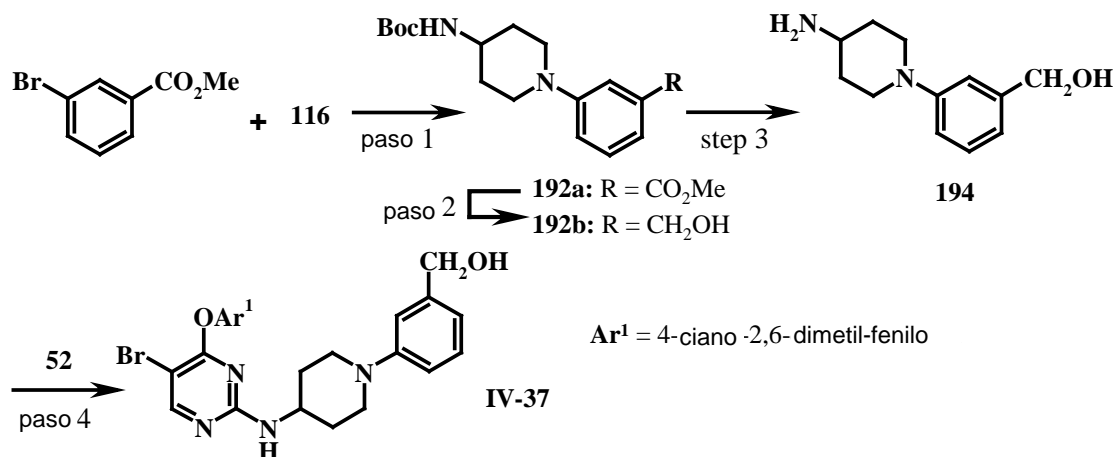
paso 1 - A una solución del 188 (5 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade a t.amb. el MCPBA (15 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 24 h. Se filtra el precipitado y se lava el líquido filtrado con Na₂CO₃. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,066 g (92%) del compuesto 190.

15

Se lleva a cabo la alquilación del 14b con el 190 del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 31, obteniéndose el compuesto I-62.

20 Ejemplo 33

4-{5-bromo-2-[1-(3-hidroximetil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (IV-37)



25

paso 1 - Se lleva a cabo la condensación del 3-bromoacetato de metilo y el 116 por el procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 27.

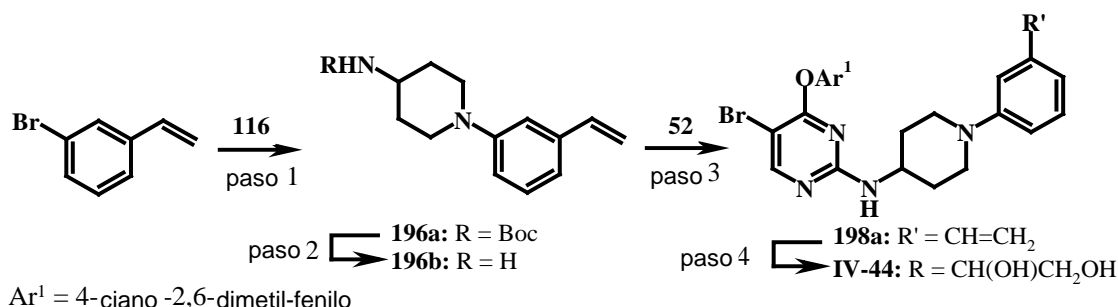
paso 2 - A una solución del 192a (5 mmoles) en THF (15 ml) se le añade en porciones a t.amb. el LiAlH₄ (5 mmoles). Después de agitar durante 4 h se enfría la mezcla reaccionante a 0° y se interrumpe la reacción con la adición de agua (0,25 ml), NaOH del 15% (0,25 ml) y agua (1 ml). Se filtra el precipitado y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 1,12 g (73%) del compuesto 192b.

30

Se efectúa la eliminación del grupo protector Boc (paso 3) por el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 5, obteniéndose el compuesto 194. Se lleva a cabo la condensación del 194 y el 52 (paso 4) por el procedimiento descrito en el paso 36 del ejemplo 24, obteniéndose el compuesto IV-37.

Ejemplo 34

4-(5-bromo-2-{1-[3-(1,2-dihidroxi-etil)-fenil]-piperidin-4-ilamino}-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (IV-44)

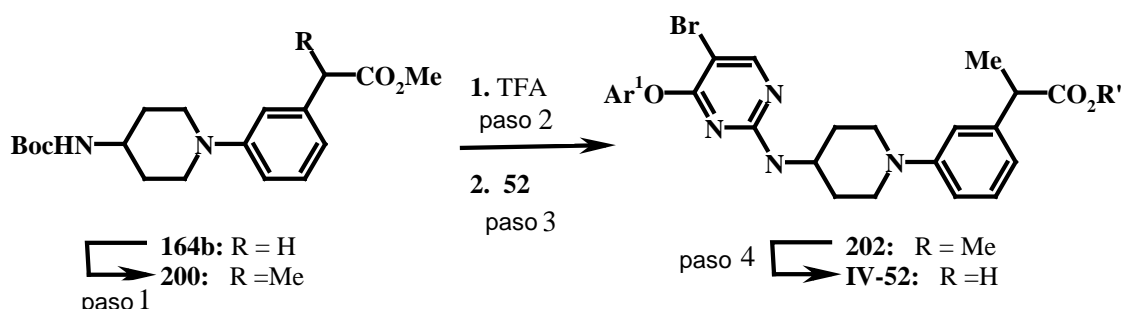


- 5 Se lleva a cabo la condensación del 3-bromo-estireno y el 116 (paso 1) por el procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 27. Se efectúa la eliminación del grupo protector Boc (paso 2) por el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 5, obteniéndose el compuesto 196b. Se realiza la condensación del 196b y el 52 (paso 3) por el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 24, obteniéndose el compuesto 198a.
- 10 paso 4 - A una solución del 198a (0,5 mmoles) y acetona (3 ml) se le añade a t.amb. la N-metil-morfolina (1 mmol) y OsO₄ (5 mg). Se agita la mezcla durante 2 h, después se le añade una solución de Na₂S₂O₃ para interrumpir la reacción y se agita la mezcla durante 30 min. Se reparte la mezcla entre agua y EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 0,269 g (40%) del compuesto IV-44.

15

Ejemplo 35

ácido 2-(3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-fenil)-propiónico (IV-52)



- 20 paso 1 - A una solución del 164b (300 mg, 0,86 mmoles) en THF (2 ml) en un baño de agua-hielo se le añade por goteo una solución de hexametildisilazano potásico (2 ml, 0,5 mol/l, 1 mmol, KHMDS). Se agita la mezcla a 0° C durante 30 min. Se añade el yoduro de metilo (246 mg, 1,72 mmoles) y se calienta la mezcla a t.amb. durante 1 h. Para interrumpir la reacción se añade una solución acuosa de NH₄Cl y se extrae la mezcla resultante con EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,180 g (58%) del compuesto 200 en forma de aceite amarillo.

25

paso 2 - A una solución del 200 (180 mg, 0,5 mmoles) en DCM (2 ml) se le añade a t.amb. el TFA (0,5 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se elimina el disolvente con vacío y se usa el residuo para el paso siguiente sin purificación adicional.

30

paso 3 - A la mezcla de la sal TFA del 200 en DMSO (2 ml) se le añade la DIPEA (646 mg, 5 mmoles) y después el 52 (120 mg, 0,5 mmoles). Se calienta la mezcla a 120° C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,150 g (53,2%) del compuesto 202 en forma de aceite.

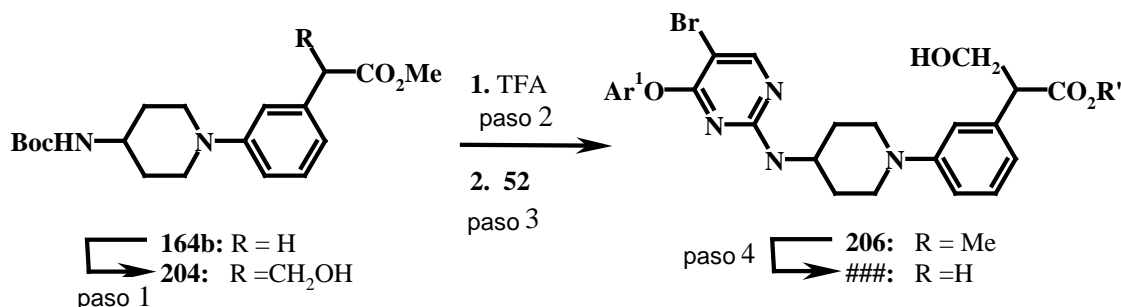
35

paso 4 - A una solución del compuesto 202 (150 mg, 0,27 mmoles) en MeOH (2 ml) se le añade una solución acuosa 2M de NaOH (0,52 ml, 1,04 mmoles). Se calienta la mezcla a 45° C durante 2 h. Después de eliminar la mayor parte de los disolventes con vacío se acidifica la mezcla con HCl acuoso diluido. Se concentra la mezcla con

vacío y se disuelve el residuo en DMF. Se purifica la solución por HPLC preparativa, obteniéndose 0,067 g (46,2%) del compuesto IV-52.

Ejemplo 36

- 5 ácido 2-(3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-fenil)-3-hidroxi-propiónico (IV-51)

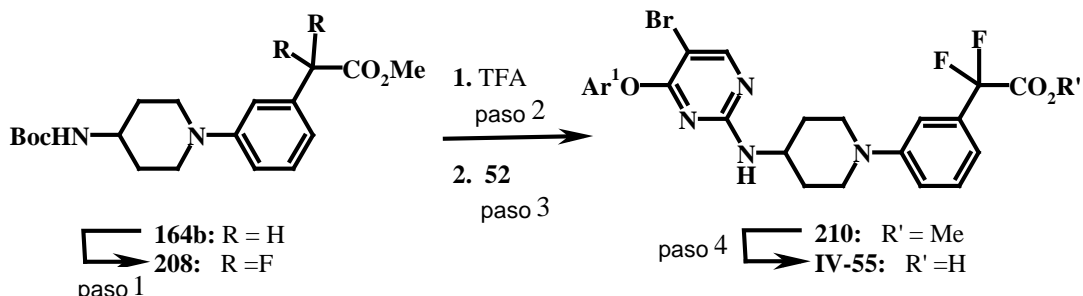


- 10 paso 1 - A una solución del 164 (200 mg, 0,57 mmoles) en DMSO (1 ml) se le añade en atmósfera de Ar el NaHCO₃ (2,4 mg, 0,03 mmoles) y después el paraformaldehído (22 mg, 0,69 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h y después se calienta a 45 °C durante 12 h. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua y se extrae con éter. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,130 g (62,5%) del compuesto 204 en forma de aceite.

- 15 pasos 2 – 4 - Se llevan a cabo por el procedimiento descrito en pasos 2-4 del ejemplo 35, obteniéndose el compuesto IV-51.

Ejemplo 37

ácido (3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-fenil)-difluor-acético (IV-55)

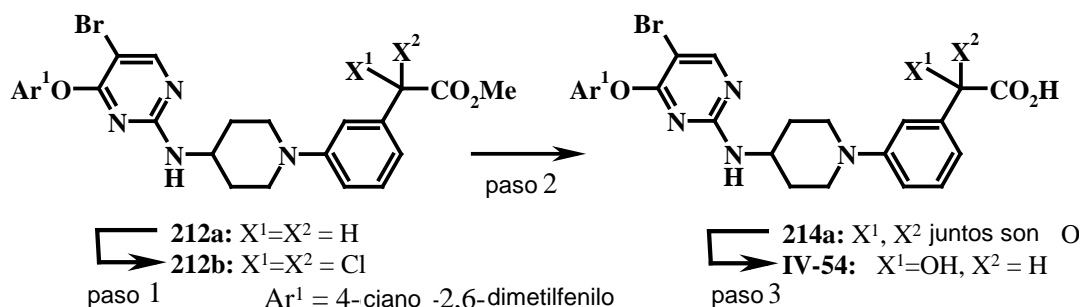


- 20
- 25 paso 1 - A una solución del 164b (400 mg, 1,14 mmoles) en THF (6,8 ml) se le añade por goteo a -70 °C una solución de KHMDS (6,8 ml, 0,5 mol/l, 3,44 mmoles). Se agita la mezcla a -70° C durante 20 min. Se le añade en porciones la N-fluorbenzenosulfonimida (1,08 g, 1,72 mmoles, nº de reg. CAS 133745-75-2) y se agita la mezcla a -70° C durante 30 min, después se calienta a -10° C durante 10 min. Se añade agua para interrumpir la reacción y se extrae la mezcla resultante con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,380 g (86,7%) del compuesto 210 en forma de aceite.

- 30 Pasos 2 – 4 - Se llevan a cabo del modo descrito en los pasos 2-4 del ejemplo 35, obteniéndose el compuesto IV-55.

Ejemplo 38

ácido (3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-fenil)-hidroxi-acético (IV-54)



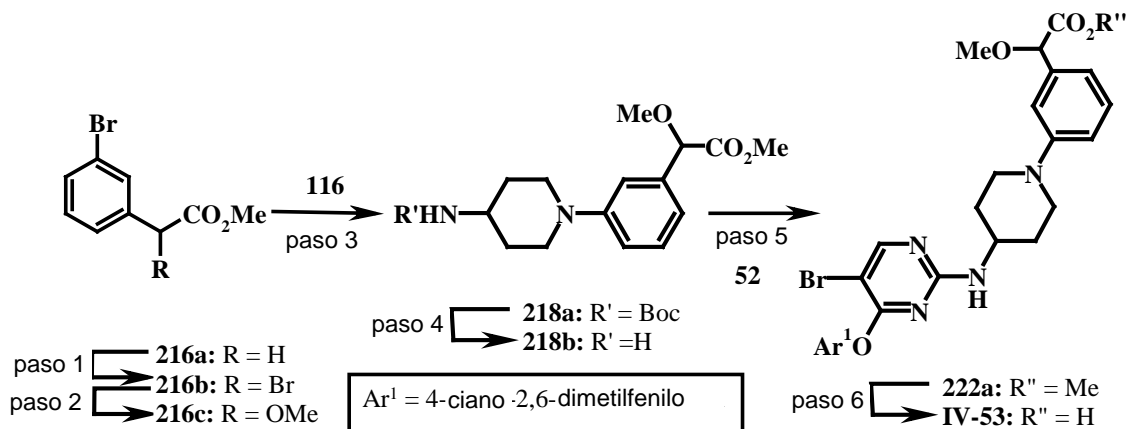
5 paso 1 - A una solución del 212a (626 mg, 1,14 mmoles) en THF (2 ml) se le añade por goteo a -70 °C una solución de KHMDs (5,5 ml, 0,5 mol/l, 2,74 mmoles). Se agita la mezcla a -70° C durante 20 min. Se añade en porciones la N-clorosuccimida (335 mg, 2,51 mmoles, NCS), se agita la mezcla a -70° C durante 30 min y después se calienta a 0° C durante 10 min. Se interrumpe la reacción con NH₄Cl acuoso y se extrae la mezcla resultante con EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 0,680 g del compuesto 212b que se emplea directamente en el paso siguiente.

10 paso 2 - A una solución del compuesto 212b (230 mg, 0,37 mmoles) en MeOH (2 ml) se le añade el NaOH acuoso (1,8 ml, 2 mol/l, 3,6 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. después de haberse enfriado a t.amb. Después de eliminar la mayor parte de los disolventes con vacío se acidifica la mezcla con HCl acuoso diluido y se filtra. El residuo sólido es inestable y se emplea directamente para el paso siguiente.

15 paso 3 - A una solución del 214a (120 mg, 0,21 mmoles) del paso 2 en MeOH (2 ml) se le añade en porciones a t.amb. el NaBH₄ (75 mg, 2,1 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. Se añade HCl acuoso para interrumpir la reacción, se concentra la solución resultante con vacío y se purifica el producto por HPLC preparativa, obteniéndose 0,045 g (38,9 %) del compuesto IV-54.

20 Ejemplo 39

ácido (3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-fenil)-metoxi-acético (IV-53)



25 paso 1 - A una solución del 216a (1,19 g, 5 mmoles) en CCl₄ (30 ml) se le añade la NBS (1,08 g, 6 mmoles) y después el peróxido de benzoilo (cantidad catalíticamente suficiente). Se calienta la mezcla a 80° C durante una noche. Después se enfría la mezcla, se filtra y se lava el sólido con hexano. Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío, obteniéndose 1,58 g (100%) del compuesto 216b en forma de aceite amarillo.

30 paso 2 - A una solución de metóxido sódico-MeOH preparada con Na metálico (0,44 g, 18,9 mmoles) y MeOH (50 ml) se le añade el 216b (4,86 g, 15,8 mmoles) y se calienta la mezcla a 80° C durante 30 min. Se enfría la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 2,5 g (62%) del compuesto 216c en forma de aceite.

35 paso 3 - A una mezcla del 216c (2,5 g, 9,6 mmoles), CuI (164 mg, 0,96 mmoles), L-prolina (221 mg, 1,92 mg) y K₂CO₃ (2,65 g, 19,2 mmoles) en DMSO (40 ml) se le añade el 116 (2,7 g, 13,5 mmoles). Se calienta la mezcla a

100° C durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose 0,670 g (18,4%) del compuesto 218a.

- 5 pasos 4-6 - La eliminación del grupo protector Boc se realiza por el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 24, obteniéndose el 218b. La condensación de la 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (n° de reg. CAS 36082-50-5) y el 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzonitrilo se efectúa aplicando el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 24, obteniéndose el 4-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (220). Se efectúa la condensación del 52 y el 218b y la posterior hidrólisis del éster del modo descrito en los pasos 3 y 4 del ejemplo 34, obteniéndose el compuesto IV-53.

Se obtienen el IV-56 y el IV-57 por un método similar, excepto que se sustituye la 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina por la 2,4,5-tricloro-pirimidina y la 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina, respectivamente.

15 Ejemplo 40

Ensayo de transcriptasa inversa del VIH: determinación de la IC₅₀ del inhibidor

- Se mide la actividad de DNA-polimerasa dependiente del RNA empleando un cebador oligonucleótido biotinilado y un sustrato de dNTP tritiado. Se cuantifica el DNA recién sintetizado capturando las moléculas de cebador biotinilado en esferillas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) recubiertas con estreptavidina (Amersham). Las secuencias del sustrato de ensayo de polimerasa son: cebador DNA 18nt, 5'-biotina/GTC CCT GTT CGG GCG CCA-3'; molde de RNA 47nt, 5'-GGG UCU CUC UGG UUA GAC CAC UCU AGC AGU GGC GCC CGA ACA GGG AC-3'. El cebador de DNA biotinilado se obtiene de la empresa Integrated DNA Technologies Inc. y el molde de RNA se sintetiza en la empresa Dharmacon. El ensayo de la DNA-polimerasa (volumen final = 50 µl) contiene cebador de DNA biotinilado 32 nM, sustrato de RNA 64 nM, dGTP, dCTP, dTTP (cada uno = 5 µM), dATP-[H³] 103 nM (actividad específica = 29 µCi/mmoles), en 45 mM Tris-HCl, pH 8,0, 45 mM NaCl, 2,7 mM Mg(CH₃COO)₂, 0,045% de Triton X-100 p/v, 0,9 mM EDTA. Las mezclas reaccionantes contienen 5 µl de diluciones en serie de los compuestos en DMSO del 100% para la determinación de la IC₅₀ y concentraciones finales de DMSO del 10%. Se inician las reacciones por adición de 30 µl de la enzima RT del VIH (concentraciones finales = 1-3 nM). Se ajustan las concentraciones de proteína para obtener una formación lineal de producto durante una incubación de por lo menos 30 min. Después de la incubación a 30 °C durante 30 min, se interrumpe la reacción por adición de 50 µl de 200 mM EDTA (pH 8,0) y 2 mg/ml de esferillas SA-PVT SPA (Amersham, RPNQ0009, reconstituidas en 20 mM Tris-HCl, pH 8,0, 100 mM EDTA y 1% BSA). Se dejan sedimentar las esferillas durante una noche y se cuentan las señales de SPA en un aparato del tipo Top counter-NXT para 96 hoyos (Packard). Los valores de IC₅₀ se obtienen por análisis de regresión sigmoideal empleando un programa llamado GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software, Inc.).

35 Ejemplo 41

Ensayo antivirico del VIH-1 recombinante

- Se determina la sensibilidad de la cepa del VIH-1 HXB2 de laboratorio de tipo salvaje frente a los compuestos descritos mediante el ensayo de viabilidad celular con el bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) realizado con células MT-4 (R. Pauwels y col., "Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds", en: J. Virological Methods 20, 309-321, 1988). Resumiendo, se incuban las células MT-4 con el virus (MOI 0,0001) a 37°C durante 1 h y después se suspenden de nuevo a razón de 7,5 x 10⁵/ml en medio RPMI 1640 (sin fenol) (Gibco) con un 10 % de FCS y antibióticos y se introducen placas de 96 hoyos (Corning Costar, EE.UU.). Después de 5 días de incubación se añaden 20 µL de MTT (Sigma-Aldrich) (5 mg/ml en PBS) y se incuban las placas durante 2 h antes de añadirles 170 µl de IPA acidificada. Se mide la absorbancia a 540 nm y se determina la TCID₅₀ por el método de Spearman-Karber.

Comp. n°	Inhibición de la HIV-RT IC ₅₀ (µM)	Actividad antivirica IC ₅₀ (µM)
I-3	0,0341	0,003
IV-3	0,0147	0,0004
V-5	0,0281	0,0015
III-1	0,0257	0,0022
I-24	0,0268	0,0039
IV-13	0,0279	0,0058
II-1	0,105	0,0086
IV-23	0,0377	-
V-3	0,04	-

Ejemplo 42

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos en cuestión para la administración por diversas vías se fabrican del modo descrito en este ejemplo.

5 Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen aprox. 100 mg cada una; una cápsula contiene aprox. la dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

- 10 Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. A continuación se seca la formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen aprox. 20 mg del compuesto activo) con una máquina apropiada para la fabricación de las tabletas.

Composición para la administración oral (C)

Ingrediente	% p./p.
compuesto activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromas	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada, cantidad suf.	hasta 100 ml

- 15 Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suf.	hasta isotonía
agua para inyección, hasta	100 ml

- 20 Se disuelve el ingrediente activo en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico, con agitación, para convertir la solución en isotónica. Se completa el peso de la solución con la restante agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación para supositorios (E)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

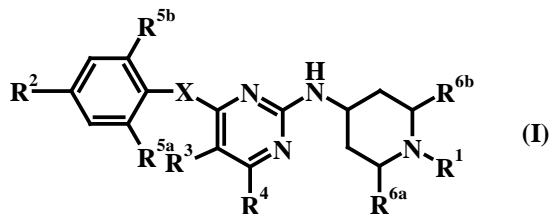
Se funden y se mezclan en un baño de vapor todos los ingredientes a la vez y se vierte la masa fundida en moldes, que contienen 2,5 g de peso total.

5 Las características descritas en la descripción precedente o en las reivindicaciones anexas, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para la ejecución de la función o método o proceso descritos para lograr el resultado apetecido, si fuera apropiado, pueden, a título individual o bien en forma de cualquier combinación de dichas características, utilizarse para la realización de la invención en las diversas formas de la misma.

10 La invención precedente se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y ejemplar, con el fin de darle claridad y hacerla comprensible. Es obvio para el experto en la materia que se pueden introducir cambios y modificaciones manteniéndose dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la descripción anterior tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención viene, por tanto, 15 determinado no con referencia a la descripción anterior, sino con referencia a las siguientes reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en la que:

R¹ es CO₂-tert-Bu, CO₂Et, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroaril-alquilo C₁₋₃, fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de piridina, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, tiazolinilo, imidazolinilo o quinolilo y dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por:

10 (a) alquilo C₁₋₆,

(b) alcoxi C₁₋₆,

(c) haloalquilo C₁₋₆,

(d) haloalcoxi C₁₋₆,

(e) carboxilo,

15 (f) CONR^{7a}R^{7b},

(g) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo,

(h) ciano,

(i) SO₂-alquilo C₁₋₆,

(j) SO₂NR^{8a}R^{8b},

20 (k) halógeno,

(l) nitro,

(m) ciano-alquilo C₁₋₃;

(n) NR^{10a}R^{10b},

(o) NR^{10a}SO₂-alquilo C₁₋₆,

25 (p) CHR^{11a}R^{11b}COR¹²,

(q) hidroxilo y

(r) heteroalquilo C₁₋₆ que es un radical alquilo como aquí se define, en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han sustituido por un sustituyente elegido independientemente del grupo constituido por OR^a, -NR^bR^c, y S(O)_nR^d (en donde n es un número entero de 0 a 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, donde R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente entre sí hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino o alquilamino;

30 R² es -CN, -CH=CHCN, alquilo C₁₋₃ o halógeno;

35 R³ es hidrógeno, halógeno, amino o haloalquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno o amino;

R^{5a} y R^{5b} son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;

R^{6a} y R^{6b} con independencia son hidrógeno o, juntos, son etileno;

R^{7a} y R^{7b} (i) tomados con independencia, uno de R^{7a} y R^{7b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇ y el otro de

40 R^{7a} y R^{7b} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, que es un radical alquilo como aquí se define, en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han sustituido por un sustituyente elegido independientemente del grupo constituido por OR^a, -NR^bR^c, y S(O)_nR^d (en donde n es un número entero de 0 a 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, donde R^a es

hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente entre sí hidrógeno, acilo,

45 alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino o alquilamino. Ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-hidroxi-metiletilo, 2,3-

dihidroxi-propilo, 1-hidroxi-metiletilo, 3-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-amino-etilo, 3-

amino-propilo, 2-metilsulfonil-etilo, aminosulfonil-metilo, aminosulfonil-etilo, aminosulfonil-propilo, metilaminosulfonil-

50 metilo, metilaminosulfonil-etilo, metilaminosulfonil-propilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₃)-amino-

alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₃)-amino-(alquil C₁₋₆)-alquilo y aminoalquilo C₁₋₆;

(ii) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina

o azepina, dicho anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina está opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino,

55 (alquil C₁₋₃)-amina o di(alquil C₁₋₃)-amina; o,

(iii) tomados juntos son $(\text{CH}_2)_2\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_2$;

R^{8a} y R^{8b} (i) tomados con independencia, uno de R^{8a} y R^{8b} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^{8a} y R^{8b} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} como se ha definido antes;

(ii) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina, dicho anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina está opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, (alquil C_{1-3})-amina o di(alquil C_{1-3})-amina; o,

(iii) tomados juntos son $(\text{CH}_2)_2\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_2$;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o acilo C_{1-3} ;

R^{10a} y R^{10b} son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-3} o acilo C_{1-6} ;

R^{11a} es hidrógeno o halógeno;

R^{11b} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ;

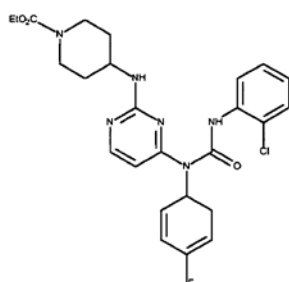
R^{12} es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$;

X es NH u O;

X^1 es O, S(O)p o NR^9

p es un número entero de 0 a 2; o,

las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con la condición de que el compuesto no es



2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} son hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^1 es fenilo sustituido por $\text{CONR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ o SO_2 -alquilo C_{1-6} y opcionalmente sustituido además por uno o dos grupos elegidos entre el grupo formado por (a) alquilo C_{1-6} , (b) alcoxi C_{1-6} , (c) haloalquilo C_{1-6} , (d) haloalcoxi C_{1-6} , (e) carboxilo, (f) (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, (h) ciano, ((k) halógeno y (l) nitro; y R^{5a} y R^{5b} son CH_3 .

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R^1 es fenilo sustituido por CONH_2 , SO_2NH_2 o SO_2 -alquilo C_{1-3} y opcionalmente sustituido además por uno o dos grupos elegidos entre el grupo formado por (a) alquilo C_{1-6} , (b) alcoxi C_{1-6} , (c) haloalquilo C_{1-6} , (d) haloalcoxi C_{1-6} , (e) carboxilo, (f) (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l) nitro.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^3 es hidrógeno o bromo; R^4 es hidrógeno.

7. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^1 es fenilo sustituido en la posición tres por CONH_2 , SO_2NH_2 o alquilsulfonilo C_{1-6} y opcionalmente sustituido además por uno o dos grupos elegidos entre el grupo formado por (a) alquilo C_{1-6} , (b) alcoxi C_{1-6} , (c) haloalquilo C_{1-6} , (d) haloalcoxi C_{1-6} , (e) carboxilo, (f) (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l) nitro.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R^1 es 3-carboxamido-fenilo, 3-aminosulfonil-fenilo o 3-metanosulfonil-fenilo, R^3 es hidrógeno o bromo y R^4 es hidrógeno.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es fenil-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^{10} es hidrógeno.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^1 es fenil-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que R^1 es fenil-alquilo C_{1-3} sustituido por $\text{CONR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ o alquilsulfonilo C_{1-6} y opcionalmente sustituido además por uno o dos grupos elegidos entre el grupo formado por (a) alquilo C_{1-6} , (b) alcoxi C_{1-6} , (c) haloalquilo C_{1-6} , (d) haloalcoxi C_{1-6} , (e) carboxilo, (f) (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l) nitro; y R^{5a} y R^{5b} son CH_3 .

12. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que R¹ es fenil-alquilo C₁₋₃ sustituido en la posición cuatro por CONH₂, SO₂NH₂ o alquilsulfonilo C₁₋₆ y opcionalmente sustituido además por uno o dos grupos elegidos entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₆, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) haloalcoxi C₁₋₆, (e) carboxilo, (f) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (h) ciano, (k) halógeno y (l) nitro; y R^{5a} y R^{5b} son CH₃.

5

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R³ es hidrógeno o bromo; R⁴ es hidrógeno.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es heteroaril-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido o heteroarilo; R⁴, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a} y R^{8b} son hidrógeno.

10

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido por CR^{11a}R^{11b}COR¹², R^{11a} y R^{11b} son hidrógeno y R¹² es alcoxi C₁₋₆ o NR^{7a}R^{7b}.

15

16. Un compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto elegido entre el grupo formado por:

4-[2-(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,

4-[2-(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-5-bromo-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,

4-{2-[1-(4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

20 ácido 4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico; compuesto con ácido trifluor-acético,

4-[5-bromo-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

4-[5-bromo-2-(1-tiofen-2-ilmetil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

25 4-[5-bromo-2-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

4-[5-bromo-2-(1-tiazol-2-ilmetil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

30 4-{5-bromo-2-[1-(4-ciano-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

N-(4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

4-{5-bromo-2-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

35 4-{5-bromo-2-[1-(3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

N-(3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

4-{5-bromo-2-[1-(3-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

40 4-{5-bromo-2-[1-(3-nitro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

4-{5-bromo-2-[1-(4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

4-{5-bromo-2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

45 4-{5-bromo-2-[1-(4-nitro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

4-{5-bromo-2-[1-(2-ciano-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

4-{5-bromo-2-[1-(3-ciano-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo; sal trifluoroacetato,

50 4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-bencenosulfonamida,

4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-benzoico acid,

3-cloro-4-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-bencenosulfonamida,

3-cloro-4-{4-[4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-bencenosulfonamida,

55 3-cloro-4-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-benzamida,

4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-benzamida,

4-{2-[1-(2-cloro-4-ciano-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

4-{5-bromo-2-[1-(2-cloro-4-ciano-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

60 4-{5-bromo-2-[1-(2,3-difluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

4-{5-bromo-2-[1-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

4-{2-[1-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

4-{5-bromo-2-[1-(4-tert-butil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

- 4-{5-bromo-2-[1-(3-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4'-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil]-bifenil-2-carbonitrilo,
 4-{5-bromo-2-[1-(4-trifluormetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{5-bromo-2-[1-(3-trifluormetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 5 4-{5-bromo-2-[1-(3-cloro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo
 4-{5-bromo-2-[1-(4-cloro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{2-[1-(2,4-bis-trifluormetil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-5-bromo-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{5-bromo-2-[1-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-[5-bromo-2-(1-quinolin-8-ilmetil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 10 4-{5-bromo-2-[1-(3-cloro-4-fluor-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{2-[1-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 3-cloro-4-((1R,5S)-3-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-benzamida,
 4-{2-[(1R,5S)-8-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 15 3-cloro-4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-5-metil-benzonitrilo,
 4-{5-bromo-2-[(1R,5S)-8-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-((1R,5S)-3-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-3-cloro-benzamida,
 20 4-{5-bromo-2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3-cloro-5-metil-benzonitrilo,
 4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-benzoato de isopropilo,
 3-cloro-4-{4-[4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-benzamida,
 4-[5-bromo-2-(1-pirimidin-4-ilmetil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 25 4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-[2-(8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-5-bromo-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-5-fluor-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{5-cloro-2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{4-[5-bromo-4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-benzamida,
 30 4-{4-[5-bromo-4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-2-[1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{5-bromo-2-[1-(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3-cloro-5-metil-benzonitrilo,
 4-{4-[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-bencenosulfonamida,
 35 4-{4-[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-benzamida,
 4-{6-amino-5-bromo-2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 3-cloro-4-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-bencenosulfonamida,
 40 5-bromo-N⁴-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-N²-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-2,4-diamina,
 4-{4-[4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 3-cloro-4-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-benzamida,
 4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-benzamida,
 45 N⁴-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-N²-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-il]-pirimidina-2,4-diamina,
 (E)-3-(4-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-fenil)-acrilonitrilo,
 3-cloro-4-(4-{4-[4-((E)-2-ciano-vinil)-2,6-dimetil-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil)-benzamida,
 4-{5-bromo-2-[1-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{2-[(1R,5S)-8-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 50 3-cloro-4-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-benzoato de isopropilo,
 ácido 3-cloro-4-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico,
 4-{5-bromo-2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-cloro-5-metil-benzonitrilo,
 (E)-3-(4-[5-bromo-2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonyl-bencil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3,5-dimetil-fenil)-acrilonitrilo,
 55 ácido 4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-benzoico,
 3-cloro-4-{4-[4-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-bencenosulfonamida,
 4-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-ilmetil}-3-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida,
 60 4-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-bencenosulfonamida,
 3-{4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-bencenosulfonamida,
 4-{6-amino-2-[1-(3-ciano-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{5-bromo-2-[1-(3-ciano-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,

- 4-[2-[1-(3-ciano-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 3-[4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 4-[5-bromo-2-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 5 3-cloro-4-[2-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-5-metil-benzonitrilo,
 4-[5-bromo-2-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-3-cloro-5-metil-benzonitrilo,
 3-[4-[5-bromo-4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 3-[4-[4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 3-[4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-5-fluor-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 10 4-[5-bromo-2-(1-pirimidin-5-il-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 3-[4-[5-cloro-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 3-[4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 3,5-dimetil-4-[2-[1-(3-nitro-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-benzonitrilo,
 4-[5-Fluor-2-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 15 4-[5-cloro-2-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-[2-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-5-trifluormetil-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-[5-bromo-2-[1-(3-cloro-5-ciano-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-[2-[1-(3-cloro-5-ciano-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-5-cloro-benzamida,
 20 3-cloro-5-[4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 2-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 4-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 3-cloro-5-metil-4-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzonitrilo,
 3-cloro-5-metil-4-[2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzonitrilo,
 25 3-cloro-4-[2-[1-(3-cianometil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-5-metil-benzonitrilo,
 4-[2-[1-(3-amino-fenil)-piperidin-4-ilamino]-5-bromo-pirimidin-4-iloxi]-3-cloro-5-metil-benzonitrilo,
 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-N-metil-benzamida,
 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-N-ciclopropil-benzamida,
 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida,
 30 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida,
 2-(3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-acetamida,
 4-[5-bromo-2-[1-(3-hidroxi-metil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 N-(3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-metanosulfonamida,
 N-(3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-acetamida,
 35 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2-metoxi-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 2-(3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-N-(2-dimetilamino-etil)-ace-
 tamida,
 ácido (3-[4-[5-bromo-4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-acético,
 2-(3-[4-[5-bromo-4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-
 40 acetamida,
 4-(5-bromo-2-[1-[3-(1,2-dihidroxi-etil)-fenil]-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 3-[4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 2-(3-[4-[4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-acetamida,
 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2-fluor-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 45 N-[2-(3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-acetil]-metanosulfonamida,
 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-bencenosulfonamida,
 ácido 2-(3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-3-hidroxi-propiónico,
 ácido 2-(3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-propiónico,
 ácido (3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-metoxi-acético,
 50 ácido (3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-hidroxi-acético,
 ácido (3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-difluor-acético,
 ácido (3-[4-[5-cloro-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-metoxi-acético,
 ácido (3-[4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-fenil)-metoxi-acético,
 amida del ácido 4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-
 55 carboxílico,
 amida del ácido 4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carbo-
 xílico,
 4-[5-bromo-2-[1-(3-ciano-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 3-[4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 60 3-[4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il]-benzamida,
 N²-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-N²-[1-(3-metanosulfonil-fenil)-piperidin-4-il]-pirimidina-2,4-diamina,
 3-(4-[4-[4-((E)-2-ciano-vinil)-2,6-dimetil-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il)-benzamida,
 3-(4-[4-[2-cloro-4-((E)-2-ciano-vinil)-6-metil-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il)-benzamida,

- 3-{4-[4-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-benzamida,
 4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxilato de metilo,
 ácido 4-[4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico,
 3,5-dimetil-4-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzonitrilo,
 5 3,5-dimetil-4-[2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzonitrilo,
 4-[5-bromo-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{5-amino-2-[1-(3-amino-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 4-{2-[1-(3-cianometil-fenil)-piperidin-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-dimetil-benzonitrilo,
 3-{4-[5-bromo-4-(2-cloro-4-ciano-6-fluor-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-benzamida y
 10 2-(3-{4-[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-il}-fenil)-N,N-dimetil-acetamida.
17. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para el uso como medicamento.
- 15 18. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una infección de VIH-1, o del SIDA o del ARC.
19. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 y por lo menos un vehículo, un excipiente o un diluyente.
- 20