

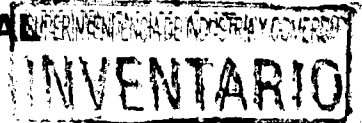


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

2000-30779

54. **TITULO**

NUEVOS COMPUESTOS

**NUEVO TITULO "COMPUESTOS FARMACEUTICOS DE
PIRIMIDINONA"**

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A61K 31/505

71. **SOLICITANTE**

SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

DOMICILIO

BRENTFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA

74. **APODERADO**

GERMAN CASTILLO GRAU

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

28 ABR 2000

202038

24

DOCUMENTO TECNICO DE ORIGEN			
Nº de solicitud	00-30739	Fecha de presentación	28-04-80
Nº de prioridad	GB9910048.9	Fecha de prioridad	01.05.79
Palabras clave			
Pirimidinona			
Ateroclerosis			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA			
A61K 3/105			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES			
EP 1175405			
NO 0066563			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
EPOLUB			
ESPACENET			

INFORMES DE EXAMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Relv. afectadas

ANTERIORIDAD DES ENCONTRADA		
Documento	Relevancia	Relv. afectadas
GB 1582527	15-0 125	1-2D

LITERATURA NO PATENTE		
Documento	Relevancia	Relv. afectadas

Observaciones
Clasificación de la invención

Fecha del examen
20-02-85

DA-20105



00 30779

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

INGLATERRA

Departamento o Estado

MIDDLESEX

Dirección

New Horizons Court

Ciudad

BRENTFORD

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 15.346

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Ashely Fenwick - Deirdre Hickey - Robert Ife - Colin Leac

Ivas Pinto - Stephen Smith

Identificación

Dirección

Harlow, Essex, Inglaterra Harlow, Essex, Inglaterra Harlow, Essex, Inglaterra

Harlow, Essex, Inglaterra Harlow, Essex, Inglaterra Harlow, Essex, Inglaterra

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

NUEVOS COMPUESTOS

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

GRAN BRETAÑA

(32) Fecha

Mayo 1, 1999

(31) No. Solicitud

GB 9910048.9

GRAN BRETAÑA

Enero 28, 2000

GB 0002096.5

Para Publicar a los

☐ 6 meses

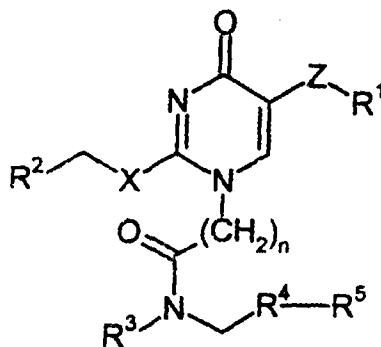
☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de pirimidinona de la fórmula



son inhibidores de la enzima Lp-LPA₂ y de uso en terapéutica, en particular para tratar la aterosclerosis.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC.17'017.671 Btá

T.P.No.2978

24

SUPERINTENDENCIA COMERCIO

Radicación: 00176089-2

Fecha: 04/04/2000

Fecha (AMD): 2000-04-28 15:43:04

Trámite: 1. 008 PATENTES I 1. REGISTRO 1.1. 008 PATENTES
Dependencia: 2120 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 24,493
FECHA : ABRIL 14 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	2000919255	2,432,000.00

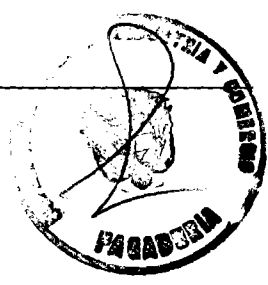
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Nuevos compuestos

La presente invención se refiere a ciertos nuevos compuestos de pirimidinona, a procedimientos para su preparación, a intermedios útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapéutica, en particular en el tratamiento de la aterosclerosis.

El documento WO 95/00649 (SmithKline Beecham plc) describe la enzima fosfolipasa A2 asociada a las lipoproteínas (Lp-PLA₂), la secuencia, aislamiento y purificación de la misma, los ácidos nucleicos aislados que codifican la enzima, y las células hospedantes recombinantes transformadas con DNA que codifican la enzima. Los usos terapéuticos sugeridos para los inhibidores de la enzima incluyen la aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, ictus, infarto de miocardio, daños por reperfusión e inflamación aguda y crónica. Una publicación posterior del mismo grupo describe adicionalmente esta enzima (Tew D. *et al*, *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.* 1996: 16; 591-9) a la que se denomina como LDL-PLA₂. Una última solicitud de patente (WO 95/09921, Icos Corporation) y una publicación relacionada en *Nature* (Tjoelker *et al*, vol 374, 6 April 1995, 549) describe la enzima PAF-AH que tiene esencialmente la misma secuencia que la Lp-PLA₂ y sugiere que dicha enzima puede tener potencial como una proteína terapéutica para regular episodios inflamatorios patológicos.

Se ha demostrado que la Lp-PLA₂ es responsable de la conversión de la fosfatidilcolina a lisofosfatidilcolina, durante la conversión de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a su forma oxidada. Es sabido que la enzima hidroliza el éster sn-2 de la fosfatidilcolina oxidada para dar lisofosfatidilcolina y un ácido graso modificado por oxidación. Ambos productos de la acción de la Lp-PLA₂ son biológicamente activos con la lisofosfatidilcolina, un componente de las LDL oxidadas, conocido como poseedor de un potente quimiotactismo frente a los monocitos circulantes. Como tal, se cree que la lisofosfatidilcolina desempeña un importante papel en la aterosclerosis por ser responsable de la acumulación en las arterias de células cargadas con el éster de colesterol. Se puede esperar por tanto que la inhibición de la enzima Lp-PLA₂ frene la formación de estas lesiones enriquecidas con macrófagos (por inhibición de la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados) y ser de este modo útil en el tratamiento de la aterosclerosis.

El aumento del contenido de lisofosfatidilcolina de las LDL modificadas por oxidación se cree también que es responsable de la disfunción endotelial observada en pacientes con aterosclerosis. Los inhibidores de la Lp-PLA₂ pueden probar por tanto que son beneficiosos en el tratamiento de este fenómeno. También se puede

encontrar utilidad para un inhibidor de la Lp-PLA₂ en otras enfermedades que presentan disfunción endotelial incluyendo diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

En adición, los inhibidores de la Lp-PLA₂ pueden tener también una aplicación general en cualquier trastorno que implica monocitos, macrófagos o linfocitos activa-
5 dos, ya que todos estos tipos de células expresan la Lp-PLA₂. Ejemplos de tales trastornos incluyen la psoriasis.

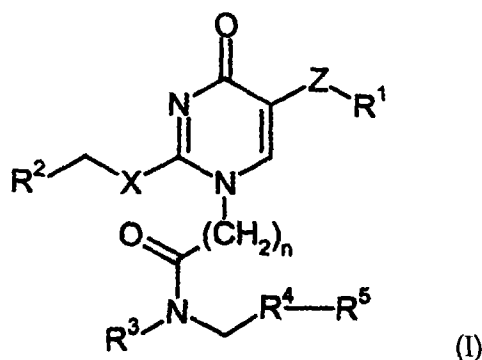
Además, los inhibidores de la Lp-PLA₂ pueden tener también una aplicación general en cualquier trastorno que implica la oxidación de lípidos en unión con la acti-
10 vidad de la Lp-PLA₂ para producir los dos productos perjudiciales, la lisofosfatidilcolina y los ácidos grasos modificados por oxidación. Tales condiciones incluyen las condiciones mencionadas antes, aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, ictus, infarto de miocardio, daños por reperfusión e inflamación aguda y crónica. Otras condiciones incluyen diferentes trastornos neuropsiquiátricos tales como la esquizofrenia
15 (véase *Psychopharmacology Bulletin*, 31, 159-165, 1995).

Las solicitudes de patentes WO 96/12963, WO 96/13484, WO 96/19451, WO 97/02242, WO 97/217675, WO 97/217676, WO 96/41098, y WO 97/41099 (SmithKline Beecham plc) describen, entre otros, diferentes series de compuestos de 4-
20 tionil/sulfinil/sulfonil-azetidinona que son inhibidores de la enzima Lp-PLA₂. Estos son inhibidores acilantes irreversibles (Tew *et al*, *Biochemistry*, 37, 10087, 1998).

Las solicitudes de patentes WO 99/24420 y WO 00/10980 (SmithKline Beecham plc, publicadas después de la fecha de prioridad de la presente solicitud) describen una nueva clase de inhibidores no acilantes, reversibles, de la enzima Lp-
25 PLA₂, en particular una clase de compuestos de pirimidinona. El primer compuesto químico de 2-(alquiltio)pirimidin-4-ona anticipado, está descrito en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10, 395-8.

Se ha identificado ahora una clase adicional de compuestos de pirimidinona que son inhibidores de la enzima Lp-PLA₂.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):
30



donde:

- R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-18)}$, alcoxi $C_{(1-18)}$, alquil $C_{(1-18)}$ -tio, aril-alcoxi $C_{(1-18)}$, hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^6SO_2R^7$, NR^9R^{10} , mono a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$, y mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$, o, como un único sustituyente, opcionalmente en combinación con un sustituyente adicional como se ha definido antes, CH_2COOH o una de sus sales, CH_2COOR^8 , $CH_2CONR^9R^{10}$, CH_2CN , $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, $(CH_2)_mOH$ o $(CH_2)_mOR^6$ donde m es un número entero de 1 a 3;
- R^2 es un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-18)}$, alcoxi $C_{(1-18)}$, alquil $C_{(1-18)}$ -tio, aril-alcoxi $C_{(1-18)}$, hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^6SO_2R^7$, NR^9R^{10} , mono a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$, mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$, y aril-alquilo $C_{(1-4)}$;
- R^3 es hidrógeno o alquilo $C_{(1-4)}$ que puede estar insustituido o sustituido con hidroxilo, OR^6 , COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , mono- o di-(hidroxilo-alquil $C_{(1-6)}$)-amino o N-hidroxilo-alquil $C_{(1-6)}$ -N-alquil $C_{(1-6)}$ -amino;
- R^4 es un anillo arílico o heteroarílico, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-18)}$, alcoxi $C_{(1-18)}$, alquil $C_{(1-18)}$ -tio, aril-alcoxi $C_{(1-18)}$, hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^6SO_2R^7$, NR^9R^{10} , mono a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$ y mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$;
- R^5 es un anillo arílico o heteroarílico, que está adicionalmente opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-18)}$, alcoxi $C_{(1-18)}$, alquil $C_{(1-18)}$ -tio, aril-alcoxi $C_{(1-18)}$, hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^6SO_2R^7$, NR^9R^{10} , mono a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$ y mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$;
- R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o alquilo $C_{(1-20)}$, por ejemplo alquilo $C_{(1-4)}$

(por ejemplo, metilo o etilo);

R^8 es alquilo $C_{(1-4)}$ o un grupo éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable;

R^9 y R^{10} que pueden ser el mismo o diferentes, se seleccionan cada uno entre hidrógeno, alquilo $C_{(1-12)}$, CH_2R^{11} , $CHR^{12}CO_2H$ o una de sus sales, o R^9 y R^{10} junto con el

5 nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alquilo $C_{(1-4)}$, alquil $C_{(1-4)}-CO$, arilo, por ejemplo, fenilo, o aralquilo, por ejemplo bencilo, por ejemplo morfolina o

10 piperazina;

R^{11} es $COOH$ o una de sus sales, $COOR^8$, $CONR^6R^7$, CN , CH_2OH o CH_2OR^6 ;

R^{12} es la cadena lateral de un aminoácido tal como el CH_2OH de la serina;

n es un número entero de 1 a 4, preferiblemente 1 o 3;

X es O o S ; y

15 Z es $CR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} son cada uno hidrógeno o alquilo $C_{(1-4)}$, o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de carbono interpuesto, forman un anillo de cicloalquilo $C_{(3-6)}$.

Preferiblemente, Z es CH_2 .

Ejemplos representativos de R^1 cuando es un grupo arilo, incluyen fenilo y naftilo.

20 Ejemplos representativos de R^1 cuando es un grupo heteroarilo, incluyen un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno.

Preferiblemente, R^1 es pirimidilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes preferiblemente seleccionados entre oxo, aril-alquilo $C_{(1-4)}$ (por ejemplo bencilo), alquilo $C_{(1-6)}$ (por ejemplo metilo o etilo), cicloalquilo $C_{(3-6)}$, hidroxilo, alcoxi $C_{(1-4)}$ (por ejemplo, metoxi), carboxi-alquilo $C_{(1-6)}$, alquil $C_{(1-6)}$ -carboxi-alquilo $C_{(1-6)}$, di-alquil $C_{(1-6)}$ -amino, y morfolino; o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_{(1-6)}$ (por ejemplo metilo o etilo).

25

Preferiblemente, ZR^1 es pirimid-5-ilmetilo opcionalmente sustituido con 2-metoxi, 2-trifluorometilo, 2-(4-morfolino) o 2-dimetilamino; 2-oxo-pirimid-5-ilmetilo o 1-metil-4-pirazolilmetilo.

30

Preferiblemente, X es S .

Ejemplos representativos de R^2 cuando es un grupo arilo, incluyen fenilo y naftilo. Ejemplos representativos de R^2 cuando es un grupo heteroarilo, incluyen piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, quinolilo, benzotiazolilo, piridazo-

35

lilo y pirazinilo. Preferiblemente, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

Ejemplos representativos de R^2CH_2X incluyen 4-fluorobenciltio.

Ejemplos representativos de R^3 incluyen hidrógeno; y metilo, etilo y propilo, opcionalmente sustituidos con amino, alquil $C_{(1-3)}$ -amino, di-alquil $C_{(1-3)}$ -amino, hidroxi-
 5 alquil $C_{(1-3)}$ -amino, hidroxi, alcoxi $C_{(1-3)}$, carboxi, alquil $C_{(1-3)}$ -carboxi, y grupos heterocíclicos tales como piperidino, piperazino, pirrolidino y morfolino, donde el resto alquilo, si está presente, es preferiblemente metilo, o etilo.

Ejemplos representativos de R^4 incluyen fenilo opcionalmente sustituido con halógeno; tiofeno; piridina; y pirimidina.

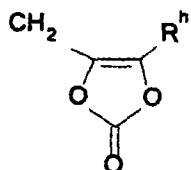
10 Ejemplos representativos de R^5 incluyen fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, o trifluorometoxi, preferiblemente en la posición 4.

Preferiblemente, R^4 y R^5 juntos forman un sustituyente 4-(fenil)fenilo en el que el anillo fenilo remoto puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4.

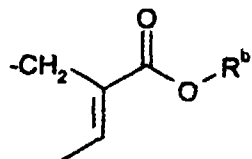
15 Grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables para R^8 incluyen aquellos que se destruyen fácilmente en el cuerpo humano para liberar el ácido original o su sal.

Ejemplos representativos de valores de los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables para R^8 incluyen:

- 20 -CH(R^a)O.CO. R^b ;
 -CH(R^a)O.CO.OR c ;
 -CH(R^a)CO.NR e R f
 -R d NR e R f ;
 -CH $_2$ OR g ;



25 CH(R^a)O.CO.C $_6$ H $_4$ Y 1 COCH(R^1)NH $_2$; y



donde:

R^a es hidrógeno, alquilo $C_{(1-6)}$, en particular metilo, cicloalquilo $C_{(3-7)}$, o fenilo, cada uno
 30 de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^b es alquilo C₍₁₋₆₎, alcoxi C₍₁₋₆₎-alquilo C₍₁₋₆₎, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₍₃₋₇₎, alquil C₍₁₋₆₎-cicloalquilo C₍₃₋₇₎, 1-amino-alquilo C₍₁₋₆₎, o 1-alquil C₍₁₋₆₎-amino-alquilo C₍₁₋₆₎, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

R^a y R^b juntos forman un grupo 1,2-fenileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metoxi;

R^c es alquilo C₍₁₋₆₎, cicloalquilo C₍₃₋₇₎, alquil C₍₁₋₆₎-cicloalquilo C₍₃₋₇₎;

R^d es alquileno C₍₁₋₆₎, opcionalmente sustituido con un grupo metilo o etilo;

R^e y R^f que pueden ser el mismo o diferentes, es cada uno alquilo C₍₁₋₆₎; o aril-alquilo C₍₁₋₄₎, opcionalmente sustituido con, por ejemplo, hidroxil;

10 R^g es alquilo C₍₁₋₆₎;

R^h es hidrógeno, alquilo C₍₁₋₆₎ o fenilo;

Rⁱ es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₍₁₋₆₎, o alcoxi C₍₁₋₆₎;

y

15 Y¹ es oxígeno o NH;

por ejemplo:

(a) grupos aciloxialquilo tales como acetoximetilo, isobutiriloximetilo, pivaloiloximetilo, benzoiloximetilo, α-acetoxietilo, α-pivaloiloxietilo, 1-(ciclohexilcarboniloxi)etilo, (1-aminoetil)carboniloximetilo, 2-metoxiprop-2-ilcarboniloximetilo, fenilcarboniloximetilo y 4-metoxifenil-carboniloximetilo;

(b) grupos alcoxi/cicloalcoxicarboniloxialquilo, tales como etoxycarboniloximetilo, *t*-butiloxycarboniloximetilo, ciclohexiloxycarboniloximetilo, 1-metilciclohexiloxycarboniloximetilo y α-etoxycarboniloxietilo;

(c) grupos dialquilaminoalquilo, especialmente grupos di(alquil inferior)-amino-alquilo tales como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo o dietilaminoetilo;

(d) grupos acetamido tales como N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, N,N-(2-hidroxietil)-aminocarbonilmetilo;

(e) grupos lactona tales como ftalidilo y dimetoxiftalidilo;

(f) (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo; y

30 (g) (2-metoxycarbonil-*E*-but-2-en-il)metilo.

Ejemplos representativos de grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables para R^g, incluyen:

(2-metoxycarbonil-*E*-but-2-en-il)metilo, isobutiriloximetilo, 2-metoxiprop-2-ilcarboniloximetilo, fenilcarboniloximetilo, 4-metoxifenil-carboniloximetilo, *t*-butiloxycarboniloximetilo, ciclohexiloxycarboniloximetilo, 1-metilciclohexiloxycarboniloximetilo, N,N-dimetilami-

nocarbonilmetilo, y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo.

Se puede apreciar que en algunos casos los compuestos de la presente invención pueden incluir una función básica tal como un grupo amino como un sustituyente. Tales funciones básicas se pueden usar para formar sales de adición de ácido, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley, y Monkhouse, *J. Farm. Sci.*, 1977, **66**, 1-19. Tales sales pueden estar formadas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos representativos de los mismos incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, *p*-toluenosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutámico, ácido taurocólico, bencenosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Se puede apreciar que en algunos casos los compuestos de la presente invención pueden incluir un grupo carboxi como un sustituyente. Tales grupos carboxi se pueden usar para formar sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley, y Monkhouse, *J. Farm. Sci.*, 1977, **66**, 1-19. Las sales preferidas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio.

Cuando se usa aquí, el término "alquilo" y términos similares tales como "alcoxi" incluyen todos los isómeros de cadena lineal y ramificada. Ejemplos representativos de los mismos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Cuando se usa aquí, el término "arilo", a menos que se defina de otro modo, se refiere a un anillo aromático mono o bicíclico que contiene hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo fenilo o naftilo.

Cuando se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos, heteroaromático mono o bicíclico, que contiene hasta 4, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferiblemente 5 ó 6, átomos en el anillo. Un sistema de anillos heteroaromático bicíclico puede incluir un anillo carbocíclico.

Cuando se usan aquí, los términos "halógeno" y "halo" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo y fluoro-, cloro-, bromo- y yodo-, respectivamente.

Compuestos de la fórmula (I) particularmente preferidos, son:

1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-

- pirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona;
- 1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona;
- 1-(N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona;
- 1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona;
- 1-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;
- 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;
- 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;
- bitartrato de 1-(N-(2-(1-piperidino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;
- sal de sodio de 1-(N-(carboximetil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona; y
- 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyendo las sales hidrocloruro, bitartrato, citrato y tosilato.

Puesto que los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos de la fórmula (I), se destinan al uso en composiciones farmacéuticas, se debe entender que se proporciona cada uno de ellos en forma sustancialmente pura, por ejemplo con una pureza del 50 % como mínimo, más adecuadamente con una pureza del 75 % como mínimo, y preferiblemente con una pureza del 95 % como mínimo (los % se expresan en base p/p). Las preparaciones impuras de los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar para preparar las formas más puras que se usan en las composiciones farmacéuticas. Aunque la pureza de los productos intermedios de la presente invención es menos crítica, se puede entender fácilmente que la forma sustancialmente pura es la preferida igual que para los compuestos de la fórmula (I). Preferiblemente, siempre que sea posible, los compuestos de la presente invención se obtienen en forma cristalina.

Cuando alguno de los compuestos de esta invención, se deja que cristalice o se recristaliza en disolventes orgánicos, el disolvente de cristalización puede estar

presente en el producto cristalino. Esta invención incluye dentro de su alcance tales solvatos. Similarmente, algunos de los compuestos de esta invención se puede cristalizar o recrystalizar en disolventes que contienen agua. En tales casos, se puede formar agua de hidratación. Esta invención incluye dentro de su alcance los hidratos estequiométricos así como los compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir por procedimientos tales como liofilización. En adición, las diferentes condiciones de cristalización pueden llevar a la formación de diferentes formas polimórficas de los productos cristalinos. Esta invención incluye dentro de su alcance todas las formas polimórficas de los compuestos de la fórmula (I).

10 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la enzima fosfolipasa A₂ asociada a las lipoproteínas (Lp-PLA₂) y por ello se espera que sean útiles en terapéutica, en particular en el tratamiento de la aterosclerosis. Por tanto en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso en terapéutica.

15 Los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de la producción de lisofosfatidilcolina por la Lp-PLA₂ y pueden por tanto tener una aplicación general en cualquier trastorno que implica una disfunción endotelial, por ejemplo, aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión. En adición, los compuestos de la fórmula (I) pueden tener una aplicación general en cualquier trastorno que implica la oxidación de lípidos en conjunción con la actividad enzimática, por ejemplo en adición a condiciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras condiciones tales como artritis reumatoide, ictus, condiciones inflamatorias del cerebro tales como la enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, daños por reperfusión, sepsis e inflamación aguda y crónica. Adicionalmente otras condiciones
20 incluyen diferentes trastornos neuropsiquiátricos tales como la esquizofrenia (véase *Psychopharmacology Bulletin*, 31, 159-165, 1995).

Aplicaciones adicionales incluyen cualquier trastorno que implica monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todas estas células expresan la Lp-PLA₂. Ejemplos de tales trastornos incluyen la psoriasis.

30 Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de la enzima Lp-PLA₂, cuyo método incluye tratar a un paciente que lo necesite con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la enzima. La enfermedad puede estar asociada con el aumento de la implicación de los monocitos, macrófagos o linfocitos;
35 con la formación de lisofosfatidilcolina y de ácidos grasos libres oxidados; con la oxi-

13
17

dación de los lípidos en conjunción con la actividad de la Lp-PLA₂; o con la disfunción endotelial.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también de uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas antes en combinación con un agente anti-hiperlipidémico, anti-aterosclerótico, anti-diabético, anti-anginoso, anti-inflamato-
5 rio, o anti-hipertensión o un agente para reducir las Lp(a). Ejemplos de los anteriores incluyen los inhibidores de la síntesis del colesterol tales como las estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizadores de la insulina, antagonistas de los canales del calcio, y fármacos antiinflamatorios tales como los antiinflamatorios no esteroi-
10 deos (los NSAID). Ejemplos de agentes para reducir las Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en los documentos WO 97/02037, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham).

Una terapia preferida de combinación, es el uso de un compuesto de la presente invención y una estatina. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes
15 que reducen el colesterol e incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y ZD 4522 (también denominado S-4522, Astra Zeneca). Los dos agentes se pueden administrar sustancialmente al mismo tiempo o a tiempos diferentes, de acuerdo al criterio del médico.

Una terapia adicional preferida de combinación es el uso de un compuesto de la presente invención y un agente anti-diabético o un sensibilizador de la insulina, ya
20 que la enfermedad cardiaca coronaria es una causa principal de muerte para los diabéticos. Dentro de esta clase, los compuestos preferidos para uso con un compuesto de la presente invención incluyen los activadores de PPARgamma, por ejemplo G1262570 (Glaxo Wellcome) y también la clase de compuestos de glitazona tales
25 como rosiglitazona (Avandia, SmithKline Beecham), troglitazona y pioglitazona.

Para uso terapéutico, los compuestos de la presente invención usualmente se administran en una composición farmacéutica estándar. La presente invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

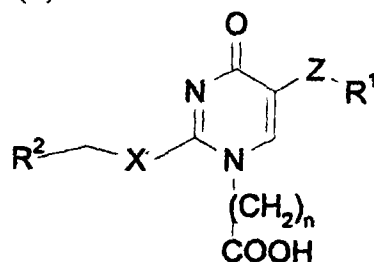
30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen las que se adaptan para administración oral o parenteral o como un supositorio. Los compuestos de la fórmula (I) que son activos cuando se administran oralmente se pueden formular como líquidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas o pastillas para chupar. Una formulación líquida generalmente consta de una suspen-
35 sión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un adecuado

excipiente o excipientes líquidos, por ejemplo, etanol, glicerina, disolvente no acuoso, por ejemplo polietilenglicol, aceites, o agua, con un agente de suspensión, un agente conservante, aromatizante o colorante. Una composición en la forma de comprimidos se puede preparar usando algún excipiente o excipientes adecuados que se usan rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales excipientes incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa. Una composición en la forma de cápsulas se puede preparar usando procedimientos rutinarios de encapsulación. Por ejemplo, se pueden preparar pelets que contienen el ingrediente activo usando excipientes estándar y después se llenan en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando algún excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y se llena después la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda. Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión del compuesto de la fórmula (I) en un excipiente acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, se puede liofilizar la solución y reconstituirla después con un disolvente adecuado justo antes de su administración. Una formulación típica de supositorios, comprende un compuesto de la fórmula (I) que es activo cuando se administra por esta vía, con un agente aglutinante y/o un agente lubricante, tal como los glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de coco u otras ceras o grasas vegetales o sintéticas de bajo punto de fusión.

Preferiblemente la composición se presenta en forma de dosis unitaria tal como un comprimido o una cápsula. Cada unidad de dosis para administración oral contiene preferiblemente de 1 a 500 mg (y para administración parenteral contiene preferiblemente de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I). El régimen de dosificación diaria para un paciente adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral entre 1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 500 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular entre 0.1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 5 mg, del compuesto de la fórmula (I), siendo administrado el compuesto 1 a 4 veces al día. De forma adecuada, los compuestos se administran durante un periodo de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más.

Un compuesto de la fórmula (I), se puede preparar por una serie de procedimientos que incluyen:

... hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

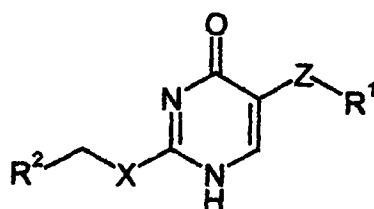
donde X, Y, Z, R¹ y R² son como se han definido antes,
con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

donde R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido antes; bajo condiciones de formación de amida;

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



10

(IV)

donde X, Z, R¹ y R² son como se han definido antes,
con un compuesto de la fórmula (V):

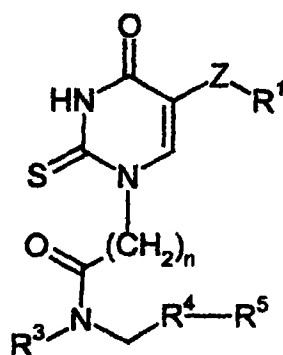


(V)

donde n, R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido antes, y L¹ es un grupo lábil tal como halógeno, por ejemplo bromo o yodo,

en presencia de una base tal como una amina secundaria o terciaria, por ejemplo, di-iso-propiletilamina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano;

20 (c) cuando X es S, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):

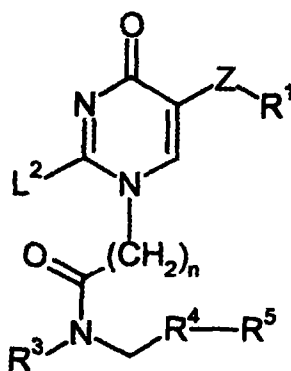


(VI)

donde n, Z, R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido antes,
con un compuesto de la fórmula (VII):



- 5 donde R² y L¹ son como se han definido antes,
en presencia de una base tal como una amina secundaria o terciaria, por ejemplo, di-
isopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano; o
(d) cuando X es O, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII):

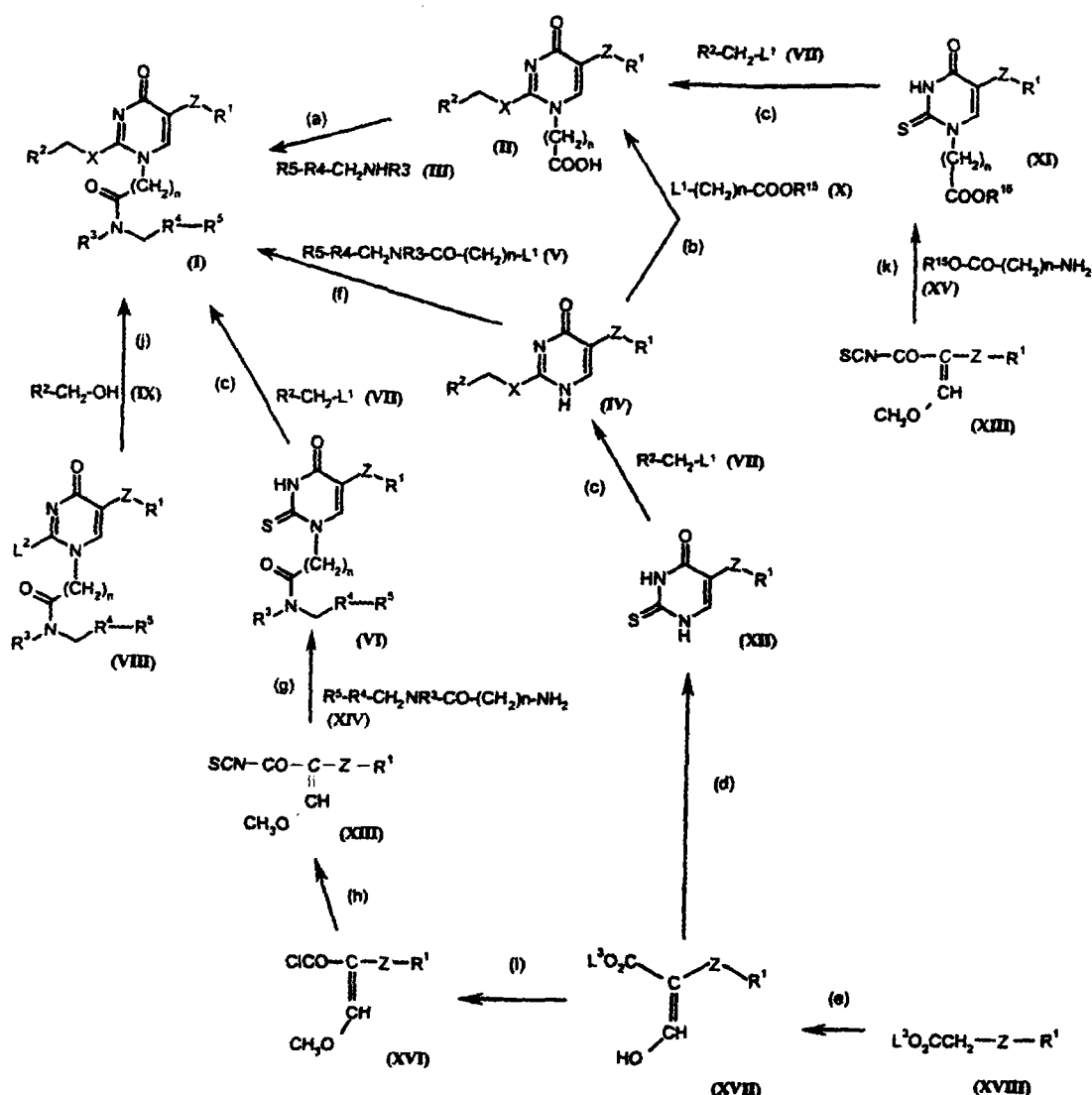
- 10 donde n, Z, R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido antes, y L² es un grupo lábil tal
como halógeno o alquil-tio, por ejemplo metiltio,
con un compuesto de la fórmula (IX):



- 15 donde R² es como se ha definido antes,
en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte tal
como piridina.

Los compuestos de las fórmulas (II), (IV), (VI) y (VII) para uso en los anterio-
res procedimientos se pueden preparar por los procedimientos ilustrados en el si-
guiente esquema I:

20



donde:

L^3 es un grupo alquilo $C_{(1-6)}$, por ejemplo metilo;

R^{15} es un grupo alquilo $C_{(1-6)}$, por ejemplo metilo, etilo, o *t*-butilo, y

5 $L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, X$ y Z son como se han definido antes.

Con referencia al Esquema I:

Las condiciones para formar la amida de la etapa (a) son bien conocidas en la técnica. Preferiblemente, el ácido de la fórmula (II) se hace reaccionar con la amina de la fórmula (III) en un disolvente inerte, tal como diclorometano, a temperatura ambiente y en presencia de un agente activante tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida más hidroxibenzotriazol.

Las condiciones de alquilación de la etapa (b) incluyen la reacción en presencia de una base tal como una amina secundaria o terciaria, por ejemplo di-*iso*-propiletilamina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, formando un éster

intermedio que se convierte en el ácido de la fórmula (II) por hidrólisis, por ejemplo usando hidróxido de sodio acuoso en un disolvente tal como dioxano o por desprotección alternativa, por ejemplo usando ácido trifluoracético en un disolvente tal como diclorometano.

5 Las condiciones de la etapa (c) incluyen condiciones de formación de un tioéter. Ventajosamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como etóxido de sodio o carbonato de potasio, preferiblemente en un disolvente tal como etanol o dimetilformamida, o una base de amina secundaria o terciaria tal como diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano.

10 En la etapa (d), un compuesto de la fórmula (XVII) se hace reaccionar con tiourea, en presencia de etóxido de sodio (preferiblemente generado *in situ* a partir de sodio y etanol).

En la etapa (e), un compuesto de la fórmula (XVIII) se hace reaccionar con formiato de etilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o isopropóxido de potasio.

15

En la etapa (f), un compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (V) en presencia de una base tal como una amina secundaria o terciaria, por ejemplo diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

20 En la etapa (g), un compuesto de la fórmula (XIII) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XIV) en un disolvente tal como dimetilformamida para formar un intermedio de tiourea, que se trata entonces con una base tal como metóxido de sodio.

En la etapa (h), un compuesto de la fórmula (XVI) se hace reaccionar con un tiocianato de un metal, por ejemplo tiocianato de potasio, en un disolvente tal como acetonitrilo.

25

En la etapa (i), un compuesto de la fórmula (XVII) se hace reaccionar con un agente metilante tal como sulfato de dimetilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, seguido por hidrólisis del intermedio éster de manera convencional, por ejemplo, por hidrólisis básica usando hidróxido de sodio para dar el correspondiente ácido carboxílico que puede ser convertido entonces en el cloruro de acilo, por ejemplo por tratamiento con cloruro de oxalilo.

30

En la etapa (j), se usa un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente tal como piridina.

35 En la etapa (k), un compuesto de la fórmula (XIII) se hace reaccionar con un

compuesto de la fórmula (XV) en un disolvente tal como dimetilformamida para formar un intermedio de tiourea, que se trata entonces con una base tal como metóxido de sodio.

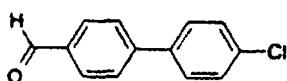
La presente invención será ahora ilustrada con los siguientes ejemplos.

5

Ejemplos

La estructura y pureza de los intermedios y ejemplos se confirmó por $^1\text{H-NMR}$ y (en casi todos los casos) por espectroscopía de masas, aunque no se indique explícitamente a continuación.

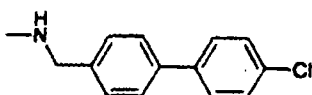
10 Intermedio A1 — 4-(4-Clorofenil)benzaldehído



- (a) Una mezcla de ácido 4-formilbencenoborónico (2,50 g, 2 equivalentes), 4-cloroyodobenceno (1,98 g, 1 equivalente), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,50 g, 0,05 equivalentes), carbonato de sodio acuoso (18 ml, solución 2 M, 2 equivalentes) y dimetoxietano (50 ml), se agitó a reflujo en atmósfera de argón durante toda la noche, después se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. Se filtró la mezcla cuando fue necesario para separar los residuos inorgánicos, después la capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso y salmuera, se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo al 5 % en hexano); las fracciones con producto se evaporaron hasta un sólido blanco (1,32 g, 72 %).

- (b) Una mezcla de ácido 4-clorobencenoborónico (19,4 g, 1 equivalente), 4-bromobenzaldehído (22,9 g, 1 equivalente), acetato de paladio(II) (1,4 g, 0,05 equivalentes) carbonato de sodio acuoso (30,3 g en 144 ml de solución, 2 equivalentes) y dimetoxietano (500 ml), se agitó a reflujo en atmósfera de argón durante 2,5 h, después se evaporó hasta bajo volumen y se diluyó con diclorometano. Se continuó la elaboración como en el punto (a) anterior, para obtener un material idéntico (25,2 g, 94 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,05 (1H, s), 7,96 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,46 (2H, d); MS (AP+) (M^{+1}) encontrado = 217, teórico para $\text{C}_{13}\text{H}_9^{35}\text{ClO}$ = 216.

Intermedio A2 — N-Metil-4-(4-clorofenil)bencilamina

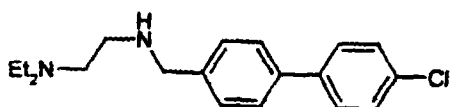


30

Una mezcla del intermedio A1 (3,5 g, 1 equivalente), metilamina (32,3 ml de una solución 2 M en THF, 4 equivalentes) y sulfato de magnesio anhidro (4,47 g, 2 equivalentes), se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se filtró, se

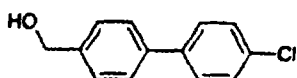
lavó el sólido concienzudamente con acetato de etilo, y los filtrados reunidos se evaporaron hasta un sólido blanco (3,7 g). Este intermedio imina se suspendió en etanol (100 ml), se enfrió en hielo y se añadió borohidruro de sodio (0,61 g, 1 equivalente) en porciones. Se retiró el baño de hielo, y se agitó la mezcla durante 45 min a temperatura ambiente y después a 50 °C durante 1 h. Se separó el disolvente en vacío, se añadió agua al residuo, y el producto se extrajo con diclorometano. Por secado y evaporación del disolvente se obtuvo un sólido blanco (3,56 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,51 (4H, d), 7,40 (4H, d), 3,79 (2H, s), 2,48 (3H, s); MS (APCI+) (M⁺) encontrado = 232, teórico para C₁₄H₁₄³⁵ClN = 231.

10 **Intermedio A3 — N-(2-Dietilaminoetil)-4-(4-clorofenil)bencilamina**



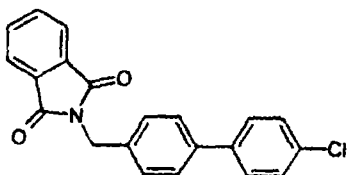
Una mezcla del intermedio A1 (55,0 g), N,N-dietiletilendiamina (35,6 ml), tamiz molecular 4A (37 g), y diclorometano (1100 ml), se hizo reaccionar a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 16 h, con agitación ocasional. Se separó por filtración el sólido y se lavó con diclorometano, y los filtrados reunidos se evaporaron hasta una espuma amarilla (72,4 g). Este intermedio imina se redujo con borohidruro de sodio (8,7 g) en etanol (850 ml) como se ha descrito para el intermedio A2, dando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (72,7 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,70 (2H, t), 2,22 (6H, s), 2,33 (2H, t), 2,69 (2H, br, m), 3,83 (2H, s), 7,37-7,43 (4H, m), 7,52-7,56 (4H, m).

20 **Intermedio A4 — Alcohol 4-(4-clorofenil)bencilico**



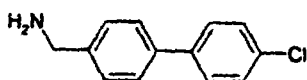
Una mezcla del intermedio A1 (1,73 g, 1 equivalente), borohidruro de sodio (0,3 g, 1 equivalente) y etanol (24 ml), se agitó hasta obtener una solución límpida; se observó una suave exotermia. Se elevó la temperatura hasta 50 °C y se continuó agitando durante 2 h, después se separó el disolvente en vacío, se añadió agua al residuo, y se extrajo el producto con diclorometano. Por secado y evaporación del disolvente se obtuvo un sólido blanco (1,67 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,73 (1H, t), 4,74 (2H, d), 7,2-7,6 (8H, m).

Intermedio A5 — N-(4-(4-Clorofenil)bencil)ftalimida



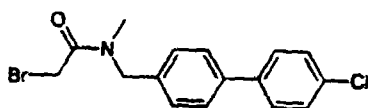
El intermedio A4 (1,62 g, 1 equivalente), ftalimida (1,42 g, 1,3 equivalentes) y trifenilfosfina (2,53 g, 1,3 equivalentes), se disolvieron en THF seco (50 ml), se enfrió la solución en hielo, y se añadió lentamente con agitación azodicarboxilato de dietilo (1,52 ml, 1,3 equivalentes). La solución amarilla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después se evaporó el disolvente. Por cromatografía (sílice, diclorometano/éter de petróleo 1:1) y trituración con éter se obtuvo el producto deseado (2,03 g, 79 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,89 (2H, s), 7,36-7,50 (8H, m), 7,69-7,74 (2H, m), 7,82-7,89 (2H, m).

Intermedio A6 — 4-(4-Clorofenil)bencilamina



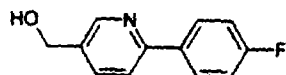
Una mezcla del intermedio A5 (1,98 g, 1 equivalente) e hidrato de hidrazina (0,55 ml, 2 equivalentes) en etanol (40 ml) se calentó a reflujo durante 2h y después se evaporó el disolvente. El residuo se agitó con diclorometano e hidróxido de sodio acuoso 0,5 M, se reextrajo la capa acuosa con diclorometano, y los extractos orgánicos reunidos se purificaron por cromatografía (sílice, amoníaco metanólico al 1-3 % en diclorometano). Las fracciones con producto se evaporaron hasta un sólido blanco (0,53 g, 43 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,92 (2H, s), 7,28-7,41 (4H, m), 7,49-7,54 (4H, m).

Intermedio A7 — N-Metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)bromoacetamida



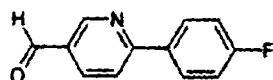
Se añadió bromuro de bromoacetilo (0,123 ml, 1,1 equivalente) a una mezcla bien agitada del intermedio A2 (0,3 g, 1 equivalente), hidróxido de sodio (0,06 g, 1,2 equivalentes), agua y diclorometano. Se continuó agitando durante 3 h a temperatura ambiente, después se separaron las fases y la capa orgánica se secó y se evaporó. Por cromatografía (sílice, hexano/ acetato de etilo 3:1) se obtuvo el producto deseado como un aceite (0,37 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,38-7,68 (8H, m), 4,77 (2H, s), 4,07 (2H, s), 3,24 (3H, s); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 352, teórico para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}$ = 351.

Intermedio A8 — 5-Hidroximetil-2-(4-fluorofenil)piridina



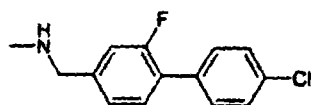
Una solución del intermedio A23 (4,63 g) en diclorometano seco (100 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de argón, después se añadió gota a gota durante 20 min DIBAL-H (26,7 ml, solución 1,5 M en tolueno). Se continuó la agitación durante 40 min a -78°C , después se añadió gota a gota durante 15 min ácido clorhídrico 2 M (52 ml). Se dejó que la solución se calentara lentamente a temperatura ambiente, después se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó. Por cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) se obtuvo el producto como un sólido blanco (3,03 g, 75 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (1H, d), 7,98 (2H, m), 7,77 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,15 (2H, t), 4,77 (2H, d), 1,802 (1H, t); MS(APCI+) (M^{+1}) encontrado = 204, teórico para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}$ = 203.

Intermedio A9 — 5-Formil-2-(4-fluorofenil)piridina



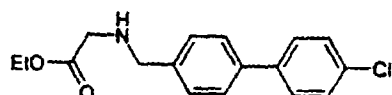
Se añadió dióxido de manganeso (3,19 g) activado a una solución del intermedio A8 (0,75 g) en diclorometano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó hasta un sólido amarillo pálido (0,57 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,15 (1H, s), 9,11 (1H, s), 5,22 (1H, dd), 8,10 (2H, m), 7,87 (1H, d), 7,20 (2H, t); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 202, teórico para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FNO}$ = 201.

Intermedio A10 — N-Metil-4-(4-clorofenil)-3-fluorobencilamina



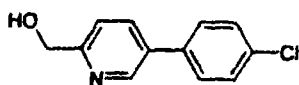
Se agitó borano (solución 1 M en THF, 2 equivalentes) en atmósfera de argón con enfriamiento en hielo, y se añadió gradualmente durante unos minutos una suspensión del intermedio A39 (1 equivalente) en THF seco. Después de 5 min se separó el baño de hielo y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 5 M, y se separó el THF de la suspensión resultante por destilación. Se diluyó el residuo con agua y se hizo fuertemente básico con hidróxido de sodio, después se extrajo el producto con éter. Por secado y evaporación de la solución orgánica, seguido de cromatografía, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite (88 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,48 (3H, s), 3,79 (2H, s), 7,12-7,18 (2H, m), 7,33-7,50 (5H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 250; teórico para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClFN}$ = 249.

Intermedio A11 — N-(Etoxicarbonilmetil)-4-(4-clorofenil)bencilamina



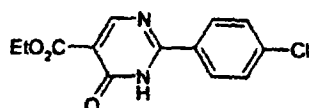
Una mezcla del intermedio A1 (0,5 g, 1 equivalente), hidrocloruro del éster étlico de glicina (0,32 g, 1 equivalente), diisopropiletilamina (0,4 ml, 1 equivalente) y 1,2-dicloroetano (10 ml), se agitó a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,73 g, 1,5 equivalentes), y se continuó agitando durante toda la noche. Después de diluir con diclorometano, se lavó la solución con agua y se secó sobre carbonato de potasio. Por evaporación del disolvente se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,57 g) como un sólido céreo blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,22-1,37 (3H, t), 3,44 (2H, s), 3,85 (2H, s), 4,15-4,32 (2H, q), 7,35-7,62 (8H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 304; teórico para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ = 303.

Intermedio A12 — 2-Hidroximetil-5-(4-clorofenil)piridina



Se añadió en porciones ácido *m*-cloroperbenzoico (0,93 g) durante 30 min a una solución del intermedio A41 (0,77 g) en diclorometano (10 ml), después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora más, se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó y se evaporó. Por cromatografía (sílice, metanol al 5 % en diclorometano) se obtuvo 2-metil-5-(4-clorofenil)piridina-N-óxido (0,79 g) como un sólido blanco. Este material se disolvió en diclorometano (15 ml), se añadió anhídrido trifluoroacético (1,9 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente seguido por 1 hora a reflujo. Los componentes volátiles se separaron en vacío, después el residuo se redisolvió en diclorometano (5 ml), se añadió carbonato de sodio acuoso 2 M (14 ml), y se agitó vigorosamente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y agua, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó. Por cromatografía (sílice, metanol al 5 % en diclorometano) se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,67 g) como un sólido blanco sucio. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,61 (1H, t), 4,82 (2H, d), 7,33 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,51 (2H, m), 7,85 (1H, dd), 7,78 (1H, d); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 220/222; teórico para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ = 219/221.

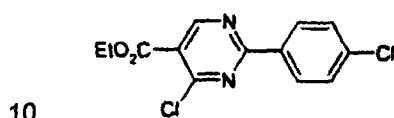
Intermedio A13 — 2-(4-Clorofenil)-4-oxopirimidin-5-carboxilato de etilo



Se añadió etóxido de sodio (11,12 ml, 2 equivalentes) como una solución al 21

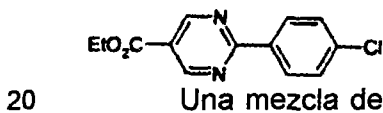
% p/v en etanol, gota a gota, a una suspensión de etoximalonato de dietilo (3,03 ml, 1 equivalente) e hidrocloreto de 4-clorobenzamidina (4,23 g, 1 equivalente) en etanol (30 ml) y después se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se separó el disolvente en vacío y se trituró el residuo con éter. Se separó el sólido por filtración, después se resuspendió en agua y se acidificó hasta pH 2. Se separó el producto por filtración, se lavó con agua y se secó; rendimiento 2,94 g. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,29 (3H, t), 4,26 (2H, q), 7,65 (2H, m), 8,18 (2H, m), 8,65 (1H, s); MS (AP-Cl-) (M^+) encontrado = 277/279; teórico para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$ = 278/280.

Intermedio A14 —2-(4-Clorofenil)-4-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo



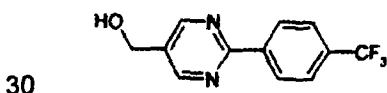
Se añadió cloruro de oxalilo (0,31 ml, 2 equivalentes) al intermedio A13 (0,49 g) en diclorometano (20 ml) con enfriamiento en hielo, después se agitó la mezcla durante 3 horas con calentamiento a temperatura ambiente. Por evaporación de los componentes volátiles se obtuvo el producto como un sólido blanco (2,94 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,44 (3H, t), 4,48 (2H, q), 7,50 (2H, m), 8,45 (2H, m), 9,17 (1H, s); MS (AP-Cl+) (M^+) encontrado = 297; teórico para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ = 296.

Intermedio A15 —2-(4-Clorofenil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



Una mezcla del intermedio A14 (6,8 g, 1 equivalente), polvo de cinc (1,79 g, 1,2 equivalentes), ácido acético (1,57 ml, 1,2 equivalentes) y THF (100 ml), se agitó a 60 °C en atmósfera de argón durante 18 horas, después se añadió una porción adicional de ácido acético (1 ml) y cinc (1,0 g), y se dejó continuar la reacción durante 24 horas más. Se separó el disolvente en vacío, se recogió el residuo en una mezcla de diclorometano y metanol, y se separó por filtración el polvo de cinc no disuelto. Después de evaporación del disolvente, se cristalizó el producto en etanol; rendimiento 2,02 g. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,44 (3H, t), 4,46 (2H, q), 7,48 (2H, m), 8,48 (2H, m), 9,30 (2H, s); MS (APCl+) (M^+) encontrado = 263; teórico para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ = 262.

Intermedio A16 —5-Hidroximetil-2-(4-trifluorometilfenil)pirimidina



El intermedio A129 (0,96 g) se hidrogenó sobre paladio al 10 % en carbono (96 mg) en una mezcla de trietilamina (2 ml) y etanol (20 ml) durante 90 min a presión

de 1 atmósfera. El catalizador se separó por filtración, se evaporó el disolvente, y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso. Por secado y evaporación se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,02 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,82 (2H, s), 7,75 (2H, m), 8,57 (2H, m), 8,85 (2H, s); MS (APCI+) (M^+) encontrado = 255; teórico para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ = 254.

Los siguientes intermedios se preparan por el método del intermedio A1:

No.	Precursores	Estructura	Nombre
A20	ácido 4-formilborónico, 4-fluoroyodobenceno		4-(4-fluorofenil)benzaldehído
A21	2-bromotiofen-5-carboxaldehído, ácido 4-fluorobencenoborónico		5-(4-fluorofenil)-2-tiofencarboxaldehído
A22	2-bromotiofen-5-carboxaldehído, ácido 4-clorobencenoborónico		5-(4-clorofenil)-2-tiofencarboxaldehído
A23	6-cloronicotinato de metilo, ácido 4-fluorobencenoborónico		6-(4-fluorofenil)nicotinato de metilo
A24	6-cloronicotinato de metilo, ácido 4-clorobencenoborónico		6-(4-clorofenil)nicotinato de metilo
A25	6-cloronicotinato de metilo, ácido 3,4-diclorobencenoborónico		6-(3,4-diclorofenil)nicotinato de metilo
A26	4-bromobenzaldehído, ácido 4-trifluorometilbencenoborónico		4-(4-trifluorometilfenil)-benzaldehído
A27	4-bromo-2-fluorobenzaldehído, ácido clorobencenoborónico		4-(4-clorofenil)-2-fluoro-4-benzaldehído
A28	ácido 4-formilbencenoborónico, 4-cloro-2-fluoroyodobenceno		4-(4-cloro-2-fluorofenil)-benzaldehído
A29	ácido 4-formilbencenoborónico, 4-cloro-3-fluoroyodobenceno		4-(4-cloro-3-fluorofenil)-benzaldehído
A30	ácido 4-metoxibencenoborónico, 4-bromobenzaldehído		4-(4-metoxifenil)-bencilaldehído
A31	ácido 4-formilbencenoborónico, 4-cloro-2-fluoroyodobenceno		4-(2-fluoro-4-clorofenil)-benzaldehído

A32	ácido 4-formilbencenoborónico, 2,4-bis(trifluorometil)-bromobenceno		4-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)benzaldehído
A33	ácido 4-formilbencenoborónico, 4-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro		4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)benzaldehído
A34	4-bromo-2-fluorobenzaldehído, ácido 4-trifluorometilbencenoborónico		2-fluoro-4-(4-trifluorometilfenil)benzaldehído
A35	ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, 4-bromobenzaldehído		4-(3-cloro-4-fluorofenil)benzaldehído
A36	ácido 4-formilbencenoborónico, 2,4-difluoroyodobenceno		4-(2,4-difluorofenil)benzaldehído
A37	ácido 4-formilbencenoborónico, 4-trifluorometoxiyodobenceno		4-(4-trifluorometoxifenil)benzaldehído
A38	ácido 4-formilbencenoborónico, 4-difluorometoxiyodobenceno		4-(4-difluorometoxifenil)benzaldehído
A39	N-metil-4-bromo-3-fluorobenzamida, ácido 4-clorobencenoborónico		N-metil-4-(4-clorofenil)-3-fluorobenzamida
A40	6-cloronicotinato de metilo, ácido 4-trifluorometilbencenoborónico		6-(4-trifluorometilfenil)nicotinato de metilo
A41	2-metil-5-bromopiridina, ácido 4-clorobencenoborónico		2-metil-5-(4-clorofenil)piridina
A42	2-metil-5-trifilpiridina, ácido 4-trifluorometilbencenoborónico		2-metil-5-(4-trifluorometilfenil)piridina
A43	2-metil-5-trifilpiridina, ácido 4-trifluorometoxibencenoborónico		2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)piridina

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A2, usando, cuando sea necesario, una amina apropiada en lugar de la metilamina:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
A44	Int. A20		N-metil-4-(4-fluorofenil)bencilamina

A45	Int. A26		N-metil-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A46	Int. A27		N-metil-4-(4-clorofenil)-2-fluorobencilamina
A47	Int. A28		N-metil-4-[4-cloro-2-fluorofenil)bencilamina
A48	Int. A1		N-etil-4-(4-clorofenil)bencilamina
A49	Int. A131		5-metilaminometil-2-(3,4-diclorofenil)piridina
A50	Int. A1		N-(dimetilaminocarbonilmetil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A51	Int. A1		N-(2-metoxietil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A52	Int. A26		N-(dimetilaminocarbonilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A53	Int. A29		N-metil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)bencilamina
A54	Int. A30		N-metil-4-(4-metoxifenil)bencilamina
A55	Int. A31		N-metil-4-(2-fluoro-4-clorofenil)bencilamina
A56	Int. A32		N-metil-4-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)bencilamina
A57	Int. A33		N-metil-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)bencilamina
A58	Int. A34		N-metil-2-fluoro-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A59	Int. A35		N-metil-4-(3-cloro-4-fluorofenil)bencilamina

28

A60	Int. A36		N-metil-4-(2,4-difluorofenil)bencilamina
A61	Int. A1		N-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-clorofenil)-bencilamina
A62	Int. A1		N-(3-dimetilaminopropil)-4-(4-clorofenil)-bencilamina
A63	Int. A21		2-metilaminometil-5-(4-fluorofenil)tiofeno
A64	Int. A9		5-metilaminometil-2-(4-fluorofenil)piridina
A65	Int. A130		5-metilaminometil-2-(4-clorofenil)piridina
A66	Int. A22		2-metilaminometil-5-(4-clorofenil)tiofeno

A67: la N-metil-4-fenilbencilamina se preparó a partir de 4-bifenilcarboxaldehído disponible comercialmente.

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A3:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
A70	Int. A1		N-(2-hidroxietil)-4-(4-clorofenil)-bencilamina
A71	Int. A26		N-(2-hidroxietil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A72			N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A73	Int. A26		N-(2-(dietilamino)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A74	Int. A1		N-(2-(diisopropilamino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A75	Int. A1		N-(2-(1-pirrolidino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A76	Int. A1		N-(2-(4-morfolino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina

A77	Int. A1		N-(2-(4-metil-1-piperazino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A78	Int. A26		N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A79	Int. A1		N-(3-(dietilamino)propil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A80	Int. A1		N-(3-(1-pirrolidino)propil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A81	Int. A1		N-(3-(1-piperidino)propil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A82	Int. A1		N-(3-(4-morfolino)propil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A83	Int. A1		N-(3-(4-metil-1-piperazino)propil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A84	Int. A1		N-(2-(t-butoxicarbonilamino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A85	Int. A1		N-(N'-(2-(t-butoxicarbonil)-N'-metilamino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A86	Int. A1		(N-(N'-(2-(t-butoxicarbonil)-N'-etilamino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A87	Int. A26		N-(N'-(2-(t-butoxicarbonil)-N'-etilamino)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A88	Int. A1		N-(3-(t-butoxicarbonilamino)propil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A89	Int. A1		N-(N'-(3-(t-butoxicarbonil)-N'-metilamino)propil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A90	Int. A1		N-(2-(4-t-butoxicarbonil-1-piperazino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina

A91	Int. A1		N-(2-(2-oxo-4- <i>t</i> -butoxicarbonil-1-piperazino)etil)-4-(4-clorofenil)-bencilamina
A92	Int. A37		N-(2-(dietilamino)etil)-4-(4-trifluorometoxifenil)bencilamina
A93	Int. A38		N-(2-(dietilamino)etil)-4-(4-difluorometoxifenil)bencilamina
A94	Int. A1		N-(2-(N'-(2-hidroxi)etil)-N'-etil-amino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A95	Int. A1		N-(2-(bis-(2-hidroxi)etil)amino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A96	Int. A26		N-((4-morfolino)carbonilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A97	Int. A26		N-((4-metil-1-piperazino)carbo-nilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)-bencilamina
A98	Int. A133		N-(2-(dietilamino)etil)-5-(4-cloro-fenil)pidrid-2-ilmetilamina
A99	Int. A134		N-(2-(dietilamino)etil)-5-(4-tri-fluorometilfenil)pidrid-2-ilmetil-amina
A100	Int. A132		N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(4-trifluorometilfenil)pidrid-5-ilmetilamina
A101	Int. A130		N-{2-(dietilamino)etil}-2-(4-clorofenil)pidrid-5-ilmetilamina
A102	Int. A135		N-metil-5-(4-trifluorometoxife-nil)pidrid-2-ilmetilamina
A103	Int. A130		N-(2-hidroxi)etil)-2-(4-clorofenil)-pidrid-5-ilmetilamina
A104	Int. A136		N-(2-(dietilamino)etil)-2-(4-cloro-fenil)pirimid-5-ilmetilamina
A105	Int. A137		N-(2-(dietilamino)etil)-2-(4-tri-fluorometilfenil)pirimid-5-ilmetil-amina

A106	Int. A132		N-(2-(dietilamino)etil)-2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetilamina
A107	Int. A1		N-(2-(1-piperidino)etil)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A108	Int. A26		N-(2-(1-piperidino)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A4:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
A110	Int. A20		alcohol 4-(4-fluorofenil)bencilico
A111	Int. A26		alcohol 4-(4-trifluorometilfenil)bencilico
A112	Int. A22		5-hidroxitetil-2-(4-clorofenil)tiofeno

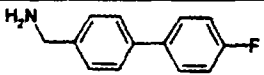
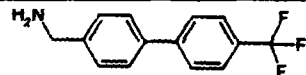
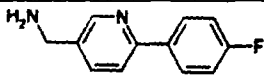
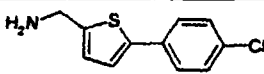
Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A5:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
A115	Int. A110		N-4-(4-fluorofenil)bencil)ftalimida
A116	Int. A111		N-4-(4-trifluorometilfenil)bencil)ftalimida
A117	Int. A8		N-2-(4-fluorofenil)pirid-5-ilmetil)ftalimida
A118	Int. A112		N-(5-(4-clorofenil)tien-2-ilmetil)ftalimida

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A6:

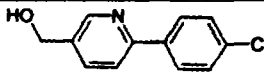
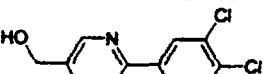
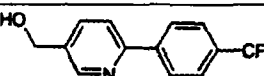
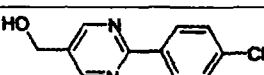
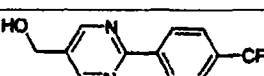
No.	Precursor	Estructura	Nombre
-----	-----------	------------	--------

23

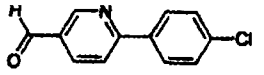
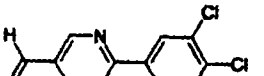
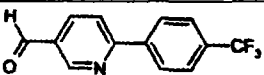
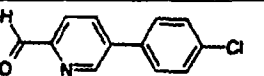
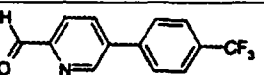
A120	Int. A115		4-(4-fluorofenil)bencilamina
A121	Int. A116		4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A122	Int. A117		5-aminometil-2-(4-fluorofenil)piridina
A123	Int. A118		5-aminometil-2-(4-clorofenil)tiofeno

A124: la 4-fenilbencilamina está disponible comercialmente.

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A8:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
A125	Int. A24		5-hidroximetil-2-(4-clorofenil)piridina
A126	Int. A25		5-hidroximetil-2-(3,4-diclorofenil)piridina
A127	Int. A40		5-hidroximetil-2-(4-trifluorometilfenil)piridina
A128	Int. A15		5-hidroximetil-2-(4-clorofenil)pirimidina
A129	Int. A150		4-cloro-5-hidroximetil-2-(4-trifluorometilfenil)-pirimidina

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A9:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
A130	Int. A125		5-formil-2-(4-clorofenil)piridina
A131	Int. A126		5-formil-2-(3,4-diclorofenil)piridina
A132	Int. A127		5-formil-2-(4-trifluorometilfenil)piridina
A133	Int. A12		2-formil-5-(4-clorofenil)piridina
A134	Int. A140		2-formil-5-(4-trifluorometilfenil)piridina

A135	Int. A141		2-formil-5-(4-trifluorometoxifenil)piridina
A136	Int. A128		5-formil-2-(4-clorofenil)pirimidina
A137	Int. A16		5-formil-2-(4-trifluorometilfenil)pirimidina

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A12:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
A140	Int. A134		2-hidroximetil-5-(4-trifluorometilfenil)piridina
A141	Int. A135		2-hidroximetil-5-(4-trifluorometoxifenil)piridina

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A13:

No.	Precusores	Estructura	Nombre
A145	etoximalonato de dietilo, 4-trifluorometilbenzamidi-na. HCl		2-(4-trifluorometilfenil)-4-oxopirimidin-5-carboxilato de etilo

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A14:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
A150	Int. A145		2-(4-trifluorometilfenil)-4-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A7:

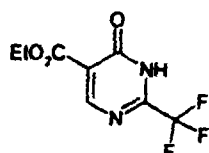
No.	Precursor	Estructura	Nombre
A155	Int. A45		N-Metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)-bencil)-bromoacetamida

5

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio A11:

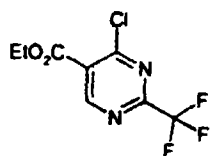
No.	Precursor	Estructura	Nombre
A160	Int. A26		N-(Etoxicarbonilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina

Intermedio B1 — 2-Trifluorometil-4-ozopirimidin-5-carboxilato de etilo



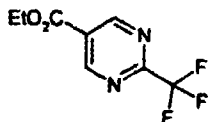
A una solución de trifluoroacetamida (36,5 g) y etoximalonato de dietilo (71 g) en etanol (300 ml), se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (21 % en peso, 109,5 ml) durante 5 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, después se enfrió, se concentró y se añadió agua (200 ml). El sólido resultante se recogió por
 5 filtración, se lavó con agua fría (50 ml) y éter dietílico (2 x 100 ml) y después se suspendió en agua (400 ml). Se añadió diclorometano (300 ml) y la mezcla se acidificó con HCl diluido (2,5 M, 125 ml). El extracto orgánico se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido de color ocre (53 g, 68 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 12,00 (1H, br s), 9,18 (1H, s), 4,57 (2H, q), 1,49
 10 (3H, t); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171,4, 167,3, 160,4, 160,2 (q, J= 38 Hz), 118,8 (q, J= 276 Hz), 109,2, 63,8, 14,0; MS (APCI+) (M⁺) encontrado = 237, teórico para C₈H₇F₃N₂O₃ = 236.

Intermedio B2 — 2-Trifluorometil-4-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo



15 A una solución de 4-hidroxi-2-trifluorometilpirimidin-5-carboxilato de etilo (51,8 g) en diclorometano (600 ml) enfriada en un baño de hielo, se añadió cloruro de oxalilo (57,4 ml) seguido por dimetilformamida (0,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y después se evaporó. Se añadió tolueno y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó
 20 para dar el compuesto del epígrafe como un aceite de color naranja (55,7 g, 100 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,25 (1H, s), 4,51 (2H, q), 1,46 (3H, t); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 162,0 (2C), 161,1, 158,1 (q, J= 39 Hz), 127,0, 118,9 (q, J = 276 Hz), 63,5, 14,4.

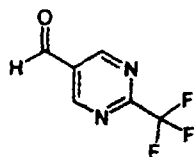
Intermedio B3 — 2-Trifluorometilpirimidin-5-carboxilato de etilo



25 Una mezcla de 4-cloro-2-trifluorometilpirimidin-5-carboxilato de etilo (55,7 g), paladio al 10 % sobre carbono (0,3 g), etanol (1000 ml) y N,N'-diisopropiletilamina (90 ml), se agitaron bajo presión de hidrógeno mantenida a 1 atmósfera durante 2 h. Se separó entonces el catalizador por filtración y se evaporaron los disolventes. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con solución de cloruro de amonio, después
 30 agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido de color ocre (48 g, 100 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,42 (2H, s), 4,51 (2H, q), 1,45 (3H, t); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 162,7, 159,4 (2C), 159,3 (q, J= 37 Hz), 126,3, 119,6 (q, J=

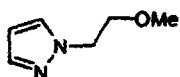
275 Hz), 62,9, 14,4.

Intermedio B4 — 2-Trifluorometil-5-formilpirimidina



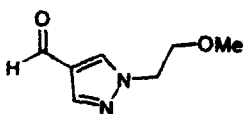
A una solución de 2-trifluorometilpirimidin-5-carboxilato de etilo (5,17 g) en to-
 5 lueno (120 ml) enfriada en hielo seco/acetona, se añadió una solución de hidruro de
 diisobutilaluminio (25 % en peso, 31 ml) durante 15 min. Se agitó la mezcla a -78°C
 durante 45 min y después se añadió cuidadosamente HCl diluido (2 M, 120 ml). Des-
 pués de dejar que la mezcla se calentara a temperatura ambiente, se añadió éter
 dietílico. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, después con salmuera, se
 10 secó (MgSO_4) y se evaporó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido inco-
 loro (3,46 g, 84 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,29 (1H, s), 9,37 (2H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ
 187,7, 159,6 (q, $J = 38$ Hz), 159,1 (2C) 129,6, 119,2 (q, $J = 276$ Hz).

Intermedio B5 — 1-(2-Metoxietil)pirazol



Se añadió, gota a gota con agitación, éter de 2-bromometilo y metilo (10,22 g)
 a una mezcla de pirazol (5,0 g), hidróxido de potasio (8,25 g) finamente pulverizado y
 bromuro de tetrabutilamonio (1,19 g) con enfriamiento ocasional en hielo para mante-
 ner la temperatura por debajo de 10°C . Se dejó estar la mezcla a temperatura am-
 biente durante 48 horas, después se pasó a una columna de sílice y se eluyó con
 20 éter. Las fracciones con producto se evaporaron hasta un aceite de color verde pálido
 (7,27 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,33 (3H, s), 3,75 (2H, t), 4,30 (2H, t), 6,25 (1H, s), 7,47
 (1H, d), 7,52 (1H, d); MS (APCI+) ($M+H$) encontrado = 127; teórico para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ =
 126.

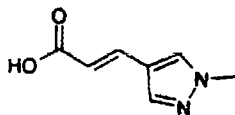
Intermedio B6 — 1-(2-Metoxietil)pirazol-4-carboxaldehído



Una solución de 1-(2-metoxietil)pirazol (7,27 g) en DMF seca (11,4 ml) se ca-
 lentó a 90°C , después se añadió oxicloruro de fósforo (5,4 ml) gota a gota durante 1
 hora, manteniendo la temperatura entre $95-100^{\circ}\text{C}$. Después de calentar durante 2
 horas más, la mezcla se enfrió y se vertió sobre hielo. Se añadió hidróxido de sodio
 30 para ajustar la mezcla a pH 4, después el producto se extrajo con diclorometano. Por
 secado y evaporación de los extractos orgánicos se obtuvo un aceite de color marrón

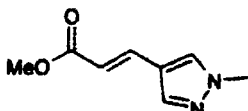
(7,19 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,34 (3H, s), 3,75 (2H, m), 4,32 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,02 (1H, s), 9,85 (1H, s).

Intermedio B10 — Ácido 3-(1-metilpirazol-4-il)acrílico



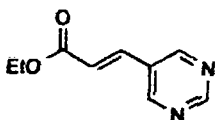
- 5 Una mezcla de 1-metilpirazol-4-carboxaldehído (85,55 g), ácido malónico (80,85 g), piridina (69,2 ml) y piperidina (1,5 ml), se calentó a 110 °C en atmósfera de argón durante 4 horas. Después de enfriamiento, se añadió agua (100 ml), seguida por amoníaco acuoso (75 ml) para obtener una solución límpida, que se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del epígrafe (93,5 g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 3,83 (3H, s), 6,18 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,07 (1H, s). (APCI) (M+H) encontrado = 153, teórico para $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ = 152.
- 10

Intermedio B11 — 3-(1-Metilpirazol-4-il)acrilato de metilo



- 15 Se añadió ácido 3-(1-metilpirazol,4-il)acrílico (86,8 g) a una solución de ácido sulfúrico (20 ml) en metanol (690 ml), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió y después se vertió sobre hielo. Se neutralizó el ácido con hidróxido de sodio y el producto se extrajo con diclorometano, que se secó y evaporó. Por cristalización en éter/éter de petróleo se obtuvo 3-(1-metilpirazol-4-il)acrilato de metilo (89,0 g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 3,77 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,16 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,69 (1H, s). (APCI) (M+H) encontrado = 167, teórico para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ = 166.
- 20

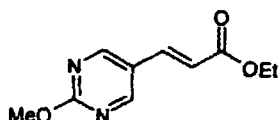
Intermedio B12 — 3-(5-Pirimidinil)acrilato de etilo



- 25 Una mezcla de 5-bromopirimidina (5,93 g), acrilato de etilo (5,08 g), acetato de paladio (0,112 g), trifenil-fosfina (0,23 g) y trietilamina (4,5 g), se agitó a 150 °C en un recipiente a presión durante 6 horas. Después de enfriar durante toda la noche, se añadió agua (50 ml) al residuo oscuro, y el producto se extrajo con tolueno. Por secado, tratamiento con carbón y evaporación, se obtuvo un aceite pálido, que se trituró con éter de petróleo para obtener 3-(5-pirimidinil)acrilato de etilo (4,78 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,36 (3H, t), 4,27 (2H, q), 6,59 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,88 (2H, s), 9,20 (1H,
- 30

s).

Intermedio B13 —3-(2-Metoxipirimidin-5-il)acrilato de etilo



Una mezcla de 2-metoxi-5-bromopirimidina (75,43 g, 0,399 mol), acrilato de etilo (47,5 ml, 0,439 mol), acetato de paladio (II) (1,07 g, 0,0048 mol), tri-*o*-tolilfosfina (2,92 g, 0,0096 mol) y trietilamina (84 ml), se calentó a 135 °C (temperatura del baño de aceite) con agitación en atmósfera de argón durante 12 h. Después de dejar que se enfriara, la masa sólida se disolvió en agua y acetato de etilo, se filtró, y la fase acuosa se separó y posteriormente se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El sólido así obtenido se trituró con éter/éter de petróleo ligero (1:3, 350 ml), se filtró, se lavó y se secó, rendimiento 52,41 g (63 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,33 (3H, t), 4,06 (3H, s), 4,28 (2H, q), 6,45 (1H, d), 7,58 (1H, d), 8,67 (2H, s); MS (APCI+) (M+H) encontrado = 209; teórico para C₁₀H₁₂N₂O₃ = 208.

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B10 (Knoevenagel):

No.	Precusores	Estructura	Nombre
B14	Int. B4		ácido 3-(2-trifluorometilpirimidin-5-il)-acrílico
B15	Int. B6		ácido 3-(1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)-acrílico

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B11 (esterificación):

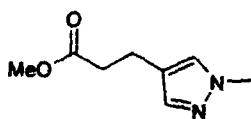
No.	Precusores	Estructura	Nombre
B16	Int. B14		3-(2-trifluorometilpirimidin-5-il)acrilato de metilo
B17	Int. B15		3-(1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)acrilato de metilo

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B13

(acrilato Heck):

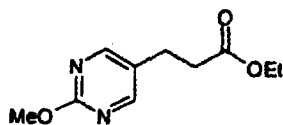
No.	Precursores	Estructura	Nombre
B18	2-dimetilamino-5-bromopirimidina		3-(2-dimetilamino-5-pirimidil)acrilato de etilo
B19	2-(4-morfolino)-5-bromopirimidina		3-[2-(4-morfolino)-5-pirimidil]acrilato de etilo

Intermedio B20 — 3-(1-Metilpirazol-4-il)propionato de metilo



Una solución de 3-(1-metilpirazol-4-il)acrilato de metilo (181 g) en metanol (2
5 litros) se hidrogenó sobre paladio al 10 % sobre carbono (5,2 g) a 50 °C/3,4 atm hasta que cesó la absorción. Se separó el catalizador por filtración, se separó el metanol a vacío, y finalmente por la formación de una mezcla azeotrópica con tolueno. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (179 g). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 2,56 (2H, t), 2,79 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,85 (3H, s), 7,17 (1H, s), 7,31 (3H, s), (APCI)
10 M+H= 169, teórico para C₈H₁₂N₂O₂ = 168.

Intermedio B21 — 3-(2-Metoxipirimidin-5-il)propanoato de etilo



Una suspensión de 3-(2-metoxipirimidin-5-il)acrilato de etilo (52,4 g, 0,252 mol) en etanol (400 ml) y trietilamina (50 ml), se trató con paladio al 10 % sobre carbono (3
15 g) y se hidrogenó a 3,4 atm, durante 1,75 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de *hyflo* y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en diclorometano, se lavó dos veces con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta un aceite, rendimiento 41,2 g (78 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,23 (3H, t), 2,61 (2H, t), 2,87 (2H, t), 3,99 (3H, s), 4,13 (2H, q), 8,39 (2H, s); MS (APCI+) (M+H) encontrado = 211; teórico para C₁₀H₁₄N₂O₃ = 210.
20

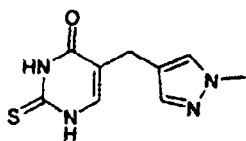
Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B20 (ésteres etílicos en disolvente etanol, ésteres metílicos en metanol):

No.	Precursores	Estructura	Nombre
B22	Int. B12		3-(5-pirimidil)propionato de etilo
B23	Int. B17		3-(1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)propionato de metilo

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B21 (ésteres etílicos en disolvente etanol, ésteres metílicos en metanol):

No.	Precursores	Estructura	Nombre
B24	Int. B16		3-(1-(2-trifluorometilpirimidin-5-il)propionato de metilo
B25	Int. B18		3-(2-dimetilamino-5-pirimidil)propionato de etilo
B26	Int. B19		3-[2-(4-morfolino)-5-pirimidil]propionato de etilo

Intermedio B30 — 5-((1-Metilpirazol-4-il)metil)-2-tiouracilo

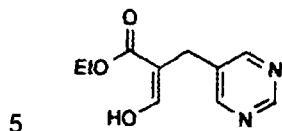


- 5 Una solución de 3-(1-metilpirazol-4-il)propionato de metilo (170 g) y formiato de metilo (131 ml) en éter dietílico seco (2000 ml), se añadió gota a gota durante 2 horas a una solución en agitación, enfriada con hielo, de *tert*-butóxido de potasio (284 g) en THF seco (1800 ml) en atmósfera de argón. La mezcla se dejó entonces calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 horas. Los disol-
- 10 ventes se evaporaron en vacío hasta un sólido pálido. Se añadieron metanol (2500 ml) y tiourea (154 g), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 horas con agitación vigorosa. Se evaporó el disolvente, y el residuo sólido de color marrón pálido se recogió en agua (750 ml). La solución enfriada con hielo se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico, se agitó durante 2 horas en el baño de hielo, después se separó el precipitado por filtración y se lavó con agua y éter para obtener el compuesto del epígrafe
- 15

40
48

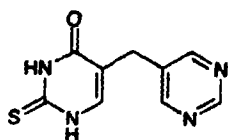
(120 g). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,33 (3H, s), 3,75 (3H, s), 7,15 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,46 (1H, s), 12,2 (1H, br s), 12,4 (1H, br s), (APCI) $\text{M}+\text{H}= 223$, teórico para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS} = 222$.

Intermedio B31 — 2-Formil-3-(5-pirimidil)propionato de etilo



Una mezcla de 3-(5-pirimidil)propionato de etilo (2,28 g) y formiato de etilo (1,41 ml) disuelta en dimetoxietano (5 ml), se añadió gota a gota durante 30 min a una suspensión de hidruro de sodio (60 %, 4,0 g) en DME (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Se continuó agitando durante 24 h más, después se vertió la mezcla sobre hielo y se lavó con éter. La capa acuosa se ajustó a pH 7, después se evaporó y el residuo se extrajo con acetona. Por filtración y evaporación se obtuvo el producto crudo, que se recogió en acetato de etilo, se trató con carbón activo, se secó y se evaporó para dar 2-formil-3-(5-pirimidil)propionato de etilo. Como otros compuestos de este tipo, este presentó dificultades para su caracterización y se utilizó sin purificación adicional.

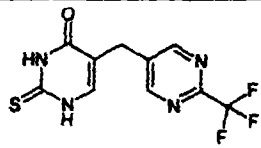
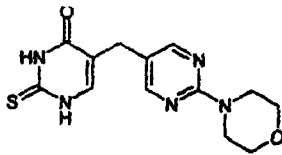
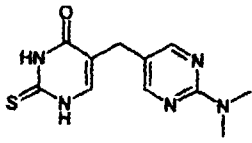
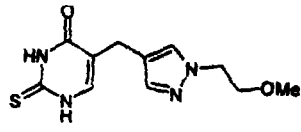
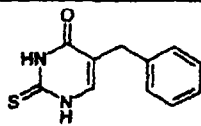
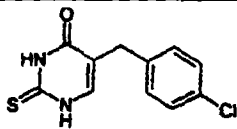
Intermedio B32 — 5-(Pirimid-5-ilmetil)-2-tiouracilo



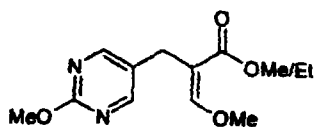
Se disolvió sodio (0,25 g) en etanol (5 ml), se añadió tiourea (0,77 g), y se agitó la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se añadió lentamente una solución de 2-formil-3-(5-pirimidil)propionato de etilo (1,99 g) en etanol (5 ml) y se continuó el reflujo durante 18 horas. Se evaporó el disolvente, y se recogió el residuo en agua y se lavó con diclorometano. La solución acuosa se acidificó a pH 5, y se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener 5-(pirimid-5-ilmetil)-2-tiouracilo (0,71 g). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,58 (2H, s), 7,54 (1H, s), 8,70 (2H, s) y 9,02 (1H, s). Punto de fusión 265-6 °C.

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B30 (tiouracilos):

No.	Precusores	Estructura	Nombre
B33	Int. B21		3-(2-metoxipirimidin-5-ilmetil)-2-tiouracilo

B34	Int. B24		5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilmetil)-2-tiouracilo
B35	Int. B26		5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)-2-tiouracilo
B36	Int. B25		5-(2-(dimetilaminopirimid-5-ilmetil)-2-tiouracilo
B37	Int. B23		5-((1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)metil)-2-tiouracilo
B38	3-fenil-propionato de etilo		5-bencil-2-tiouracilo
B39	3-(4-clorofenil)-propionato de etilo		5-(4-clorobencil)-2-tiouracilo

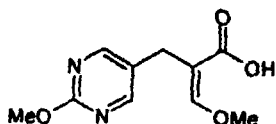
Intermedio B40 — Ácido 2-(metoximetilen)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)propiónico, mezcla de ésteres metílico y etílico



- A una suspensión en agitación de hidruro de sodio (0,83 g de una dispersión al 60 % en aceite) en 1,2-dimetoxietano anhidro (6 ml), se añadió gota a gota una solución de formiato de metilo (1,54 ml) y 3-(2-metoxipirimidin-5-il)propionato de etilo (3,5 g) en 1,2-dimetoxietano anhidro (6 ml) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de la reacción a 25-30 °C. Después de 1 h, se añadió éter y se dejó sedimentar el aceite precipitado. Se decantó la solución y se reemplazó con éter fresco, y el aceite se solidificó lentamente. Se filtró el derivado sólido de 2-(hidroximetileno), se lavó con éter y se secó, rendimiento 3,8 g. Una porción de 1,33 g se suspendió en dimetilformamida (10 ml) junto con carbonato de potasio anhidro (1,15 g), y se añadió gota a gota, con agitación durante 30 min, una solución de sulfato de dimetilo (0,48 ml) en dimetilformamida (10 ml). Después de 16 h, se evaporó el disolvente y el resi-

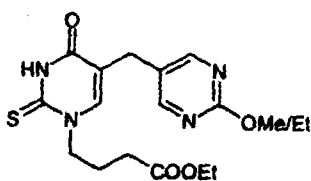
duo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar el producto como un aceite, rendimiento 0,91 g. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t), 3,46 (2H, s), 3,69 (3H, s, éster metílico), 3,88 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,16 (2H, q), 7,39 (1H, s), 8,40 (2H, s). La relación de éster metílico: éster etílico es 3:2. MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 253, 239 (ésteres etílico y metílico); teórico para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ = 252, teórico para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ = 238.

Intermedio B41 — Ácido 2-(metoximetilen)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)propiónico



A suspensión de la mezcla de ésteres del intermedio B40 (0,9 g) en hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h hasta obtener una solución límpida. Esta se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano y se evaporó hasta aproximadamente la mitad de su volumen, después se acidificó hasta pH 3-4 (ácido clorhídrico 2 M) cuando cristalizó el producto. Se filtró el sólido blanco, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó, rendimiento 0,46 g. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,43 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,49 (1H, s), 8,42 (2H, s); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 225, teórico para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ = 224.

Intermedio B42 — 1-(3-Etoxicarbonilprop-1-il)-5-(2-metoxipirimidin-5-ilmetil)-2-tio-uracilo



Se añadió cloruro de oxalilo (3,94 ml, 2 equivalentes) durante 5 min, a una solución del intermedio B41 (5,0 g, 1 equivalente) y DMF (1 gota) en diclorometano (50 ml) seco, después se agitó la mezcla en atmósfera de argón durante 4 h. Se evaporó el disolvente, y el residuo se recogió dos veces en diclorometano y se volvió a evaporar para separar las impurezas volátiles. El cloruro de ácido se disolvió en acetonitrilo (100 ml) y se trató con tiocianato de potasio (3,2 g, 1,5 equivalentes), seco y pulverizado. La suspensión resultante se agitó en atmósfera de argón durante 24 h, y después se evaporó a sequedad. Se suspendió el residuo en DMF seca (100 ml), se enfrió a 10 °C, se añadieron hidrocloreto de 4-aminobutirato de etilo (4,60 g, 1,25 equivalentes) y trietilamina (7,34 ml, 2,4 equivalentes), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20h. Una solución de metóxido de sodio (preparada disol-

- viendo sodio (1,26 g, 2,5 equivalentes) en metanol (25 ml)), se añadió a la solución en DMF, y se calentó la mezcla a 110 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se añadió agua, y se acidificó a pH 5 con ácido acético, y después se extrajo el producto con acetato de etilo. Por secado, evaporación, y trituración con éter se obtuvo un sólido de color marrón pálido (4,55 g). Durante la reacción, tuvo lugar algún intercambio éter/éster, y el compuesto del epígrafe se obtuvo mezclado con aproximadamente 30 % de la correspondiente 2-etoxipirimidina. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,17 (3H, t), 1,31 (t, etoxi), 1,97 (2H, t), 2,36 (2H, t), 3,49 (s, etoxi), 3,51 (s, metoxi), 3,88 (s, metoxi), 4,04 (2H, q), 4,16 (2H, t), 4,31 (q, etoxi), 7,81 (1H, s), 8,48 (s, etoxi), 8,50 (s, metoxi), 12,50 (bs, NH) (sólido de color marrón pálido).

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B40:

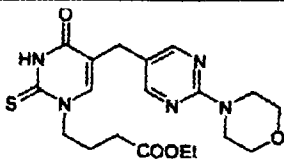
No.	Precursores	Estructura	Nombre
B43	Int. B20		2-(metoximetilen)-3-(1-metilpirazol-4-il)propionato de metilo
B44	Int. B26		2-(metoximetilen)-3-(2-(4-morfolino)-pirimidin-5-il)propionato de etilo

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B41:

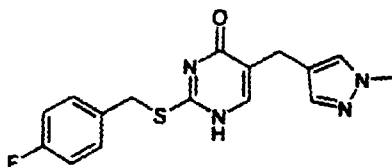
No.	Precursores	Estructura	Nombre
B45	Int. B43		ácido 2-(metoximetilen)-3-(1-metilpirazol-4-il)propiónico
B46	Int. B44		ácido 2-(metoximetilen)-3-(2-(4-morfolino)-pirimidin-5-il)propiónico

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B42:

No.	Precursores	Estructura	Nombre
B47	Int. B45		1-(3-etoxicarbonilprop-1-il)-5-(1-metilpirazol-4-il)-2-tiouracilo

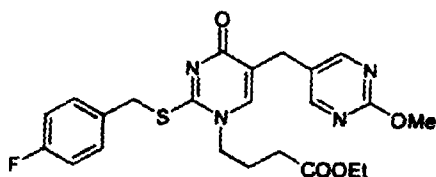
B48	Int. B46		1-(3-etoxicarbonilprop-1-il)-5-(2-(4-morfolino)-pirimid-5-ilmetil)-2-tiouracilo
-----	----------	---	---

Intermedio B50 — 2-(4-Fluorobenciltio)-5-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona



Una mezcla de 5-((1-metilpirazol-4-il)metil)-2-tiouracilo (118 g), cloruro de 4-fluorobencilo (76,8 g), carbonato de potasio (183,5 g), y DMF seca (100 ml), se agitó en atmósfera de argón a 80 °C durante 16 horas, después se enfrió y se evaporó. El residuo sólido se suspendió en agua (1500 ml) con agitación vigorosa, después se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico y se agitó durante una hora más. Se separó el sólido blanco por filtración y se lavó con agua y éter para obtener el compuesto del epígrafe (168 g). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 3,47 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,41 (2H, s), 7,19 (2H, s), 7,29 (1H, s), 7,48 (3H, m), 7,84 (1H, s), 12,74 (1H, br,s); MS (APCI+) (M⁺) encontrado = 331; teórico para C₁₆H₁₅FN₄OS = 330.

Intermedio B51 — 1-(3-Etoxicarbonilprop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona



El intermedio B24 (1,0 g, 1 equivalente) en diclorometano (60 ml), se trató con diisopropiletilamina (0,63 ml, 1,3 equivalentes) seguida por bromuro de 4-fluorobencilo (0,38 ml, 1,1 equivalente), dando una solución naranja que se agitó en atmósfera de argón durante 4 h, después se lavó con agua, se secó y se evaporó. Por cromatografía (sílice, etanol al 5 % en acetato de etilo), se eluyó en primer lugar la impureza 2-etoxipirimidina, seguida por el compuesto del epígrafe (0,35 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,25 (3H, t), 2,03 (2H, m), 2,33 (2H, t), 3,64 (2H, s), 3,83 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,12 (2H, q), 4,47 (2H, s), 6,98 (3H, m), 7,37 (2H, m), 8,46 (2H, s); MS (APCI+) M⁺=473; teórico para C₂₃H₂₅FN₄O₄S = 472 (sólido céreo pálido).

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B50:

45

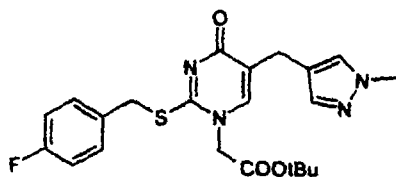
No.	Precursores	Estructura	Nombre
B52	Int. B32		2-(4-fluorobenciltio)-5-((pirimid-5-il)metil)pirimidin-4-ona
B53	Int. B33		2-(4-fluorobenciltio)-5-((2-metoxipirimid-5-il)metil)pirimidin-4-ona
B54	Int. B34		2-(4-fluorobenciltio)-5-((2-trifluorometilpirimid-5-il)metil)pirimidin-4-ona
B55	Int. B35		2-(4-fluorobenciltio)-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B56	Int. B36		2-(4-fluorobenciltio)-5-(2-dimetilaminopirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B57	Int. B33 + cloruro de 3,4-difluorobencilo		2-(3,4-difluorobenciltio)-5-((2-metoxipirimid-5-il)metil)pirimidin-4-ona
B58	Int. B37		2-(4-fluorobenciltio)-5-((1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona
B59	Int. B30 + cloruro de bencilo		2-benciltio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona
B60	Int. B30 + 2,6-dimetil-4-clorometilpiridina		2-(2,6-dimetilpirid-4-il)metiltio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona

B61	Int. B33 + 2,6-dicloro-4-clorometilpiridina		2-(2,6-dicloropirid-4-il)metiltio-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B62	Int. B33 + 3-clorometilpiridina		2-(pirid-3-il)metiltio-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B63	Int. B33 + 4-clorometil-2-metiltiazol		2-(2-metiltiazol-4-il)metiltio-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B64	Int. B38		2-(4-fluorobenciltio)-5-bencilpirimidin-4-ona
B65	Int. B39		2-(4-fluorobenciltio)-5-(4-clorobencil)pirimidin-4-ona
B66	Int. B30 + cloruro de 3,4-difluorobencilo		2-benciltio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B51:

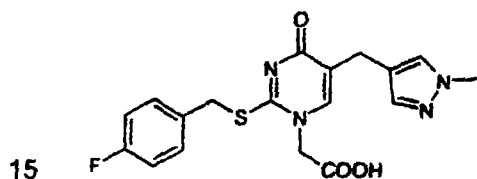
No.	Precursores	Estructura	Nombre
B67	Int. B47		1-(3-etoxicarbonilprop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona
B68	Int. B48		1-(3-etoxicarbonilprop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona

Intermedio B70 — 1-(3-*terc*-Butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona



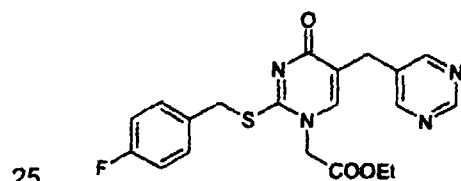
Una mezcla de 2-(4-fluorobenziltio)-5-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona (175 g), yodoacetato de *tert*-butilo (128,3 g), diisopropiletilamina (101,5 ml) y diclorometano (200 ml), se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 48 horas. Se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso, después con cloruro de amonio acuoso, se secó y se evaporó hasta un aceite viscoso pálido. Se añadió acetato de etilo (300 ml), se separó el precipitado por filtración y se desprecio, y la solución se cromatografió (sílice, metanol al 2,5-10 % + amoniaco acuoso al 0,5 % en diclorometano). Las fracciones con producto se evaporaron hasta un sólido de color naranja que se solidificó en reposo (140 g). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,36 (9H, s), 3,37 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,42 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,13 (2H, m), 7,23 (1H, m), 7,45 (4H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 445; teórico para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ = 444.

Intermedio B71 — 1-(Carboximetil)-2-(4-fluorobenziltio)-5-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona



1-(*tert*-Butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenziltio)-5-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona (96,8 g) se disolvió en diclorometano (195 ml), se enfrió en hielo/agua, y lentamente se añadió ácido trifluoroacético (130 ml) con agitación rápida. Después de agitar durante 36 horas adicionales, se evaporó el disolvente y el residuo vítreo se trituró con éter; rendimiento 78,6 g. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3,36 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,41 (2H, s), 4,67 (2H, s), 7,14 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,43-7,49 (4H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 389; teórico para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ = 388.

Intermedio B72 — 1-Etoxicarbonilmetil-2-(4-fluorobenzil)tio-5-(pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona

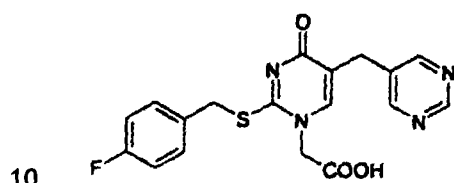


Una mezcla del intermedio B52 (10 g), bromoacetato de etilo (3,38 ml), diiso-

48

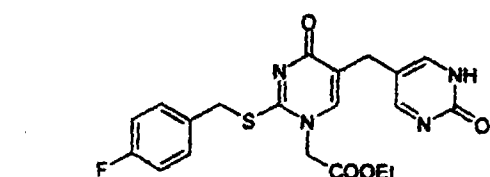
propiletilamina (5,84 ml) y diclorometano (50 ml), se agitó durante toda la noche, después se lavó la solución secuencialmente con cloruro de amonio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso. Por cromatografía (sílice, metanol al 5-10 % en acetato de etilo) y trituración con éter se obtuvo el producto deseado (7,02 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t), 3,71 (2H, s), 4,26 (2H, q), 4,46 (2H, s), 4,48 (2H, s), 6,91 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,35 (2H, m), 8,70 (2H, s), 9,09 (1H, s); MS(APCI+) $M^{+1}=415$, teórico para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S} = 414$. Punto de fusión $145,1^\circ\text{C}$.

Intermedio B73 — 1-Carboximetil-2-(4-fluorobencil)tio-5-(pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona



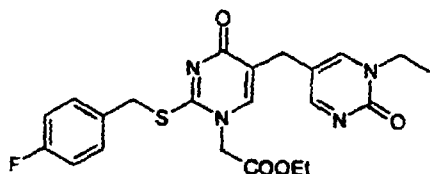
Se añadió hidróxido de sodio acuoso 0,5 M (33,8 ml) lentamente a una solución del intermedio B72 (7,01 g) en dioxano (150 ml). Se agitó la mezcla durante 2,5 h a temperatura ambiente, después se evaporó el dioxano, se añadió agua, y se acidificó la mezcla con bisulfato de sodio acuoso. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto deseado (6,31 g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 3,59 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,67 (2H, s), 7,11 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,72 (1H, s), 8,70 (2H, s), 9,03 (1H, s), 13,55 (1H, bs); MS (APCI-) $M^{+1}=385$, teórico para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S} = 386$. Punto de fusión $206-207^\circ\text{C}$.

Intermedio B74 — 1-Etoxicarbonilmetil-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-oxopirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona



Se preparó a partir del intermedio B86 por el método del ejemplo 21, excepto que se usaron solamente 2 equivalentes de B-bromocatecolborano. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 1,28 (3H, t), 4,26 (4H, q), 4,53 (2H, s), 4,90 (2H, s), 7,26 (2H, m), 7,57 (2H, m), 7,69 (1H, s), 8,25 (2H, br, s); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 431; teórico para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S} = 430$.

Intermedio B75 — 1-Etoxicarbonilmetil-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-etil-2-oxopirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona



A una solución del intermedio B74 (3,1 g) en dimetilformamida seca (40 ml) en atmósfera de argón, se añadió yoduro de etilo (1,4 g) y carbonato de potasio anhidro (2,5 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h y se separó el disolvente en vacío. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se añadió en porciones iguales a tres cartuchos con 10 g de sílice. La elución de cada columna con EtOAc a MeOH al 18 %:EtOAc y la reunión de las fracciones apropiadas dieron el compuesto del epígrafe (1,5 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,27 (t), 1,39 (t), 3,46 (2H, s), 3,94 (2H, q), 4,25 (2H, q), 4,48 (2H, s), 4,57 (2H, s), 6,9-7,15 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,3-7,4 (2H, m), 7,9 (1H, m), 8,4 (1H, m). MS (APCI+) (M⁺) encontrado = 459; teórico para C₂₂H₂₃FN₄O₄S = 458.

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B70:

No.	Precusores	Estructura	Nombre
B76	Int. B57		1-(<i>tert</i> -butoxicarbonilmetil)-2-(3,4-difluorobenciltio)-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B77	Int. B58		1-(<i>tert</i> -butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-((1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona
B78	Int. B60		1-(<i>tert</i> -butoxicarbonilmetil)-2-(2,6-dimetilpirid-4-ilmetiltio)-5-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona
B79	Int. B64		1-(<i>tert</i> -butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-bencilpirimidin-4-ona

B80	Int. B65		1-(<i>tert</i> -butoxycarbonylmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-(4-clorobencil)pirimidin-4-ona
B81	Int. B59		1-(<i>tert</i> -butoxycarbonylmetil)-2-benciltio)-5-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona
B82	Int. B66		1-(<i>tert</i> -butoxycarbonylmetil)-2-(3,4-difluorobenciltio)-5-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B72:

No.	Precusores	Estructura	Nombre
B84	Int. B61		1-(etoxicarbonylmetil)-2-(2,6-dicloropirid-4-ilmetiltio)-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B85	Int. B54		1-(etoxicarbonylmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-(2-trifluorometilpirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B86	Int. B53		1-(etoxicarbonylmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B87	Int. B55		1-(etoxicarbonylmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B88	Int. B56		1-(etoxicarbonylmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-(2-dimetilaminopirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B71:

No.	Precusores	Estructura	Nombre
-----	------------	------------	--------

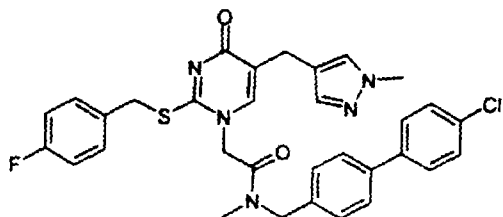
B89	Int. B81		1-(carboximetil)-2-benciltio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona
B90	Int. B76		1-(carboximetil)-2-(3,4-difluorobencil)tio-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B91	Int. B82		1-(carboximetil)-2-(3,4-difluorobencil)tio-5-(1-metoxipirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona
B92	Int. B78		1-(carboximetil)-2-(2,6-dimetilpirid-4-ilmetiltio)-5-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona
B93	Int. B79		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-bencilpirimidin-4-ona
B94	Int. B80		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(4-clorobencil)pirimidin-4-ona
B10 4	Int. B77		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-((1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)metil)pirimidin-4-ona

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B73:

No.	Precursores	Estructura	Nombre
B96	Int. B51		1-(3-carboxiprop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona

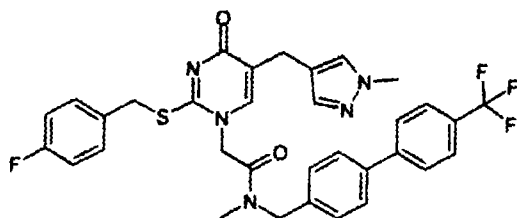
B97	Int. B67		1-(3-carboxiprop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona
B98	Int. B85		1-carboximetil-2-(4-fluorobencil)tio-5-((2-trifluorometilpirimid-5-il)metil)pirimidin-4-ona
B99	Int. B68		1-(3-carboxiprop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B100	Int. B75		1-carboximetil-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-etil-2-oxopirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B101	Int. B87		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B102	Int. B88		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-dimetilaminopirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B103	Int. B84		1-(carboximetil)-2-(2,6-dicloropirid-4-ilmetil)tio-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona
B104	Int. B86		1-carboximetil-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxipirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona

Ejemplo 1 — 1-(N-Metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona



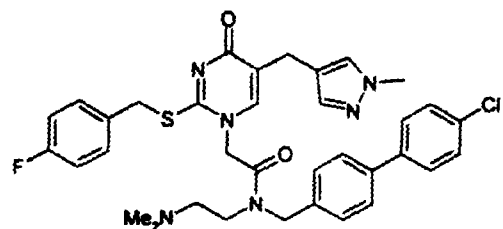
Una mezcla del intermedio A2 (0,27 g, 1 equivalente), Intermedio B71 (0,45 g, 1 equivalente), hidroxibenzotriazol (0,018 g, 0,1 equivalente), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,25 g, 1,1 equivalente) y diclorometano (15 ml), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se aplicó directamente a un cartucho de 10 g de sílice, que se eluyó con metanol al 0-10 % en acetato de etilo. Las fracciones con producto se evaporaron hasta un aceite, que se trituró con éter para obtener un sólido blanco (0,39 g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 2,95 y 3,08 (3H, 2Xs), 3,61 (2H, m), 3,86 (3H, m), 4,46-4,61 (6H, m), 6,74 y 6-80 (1H, 2Xs), 6,91-6,99 (2H, m), 7,21-7,49 (12H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 602; teórico para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_2\text{S}$ = 601.

Ejemplo 2 — 1-(N-Metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona



Se preparó a partir de los intermedios A45 y B71 por el método del ejemplo 1. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 2,96 (3H,s), 3,39 (2H,m), 3,77 (3H,s), 4,43 (2H, s), 4,57 (2H,s), 4,97 (2H,s), 7,12 (3H,m), 7,25 (1H,s), 7,34-7,48 (6H, m), 7,62-6,70 (2H, m), 8,84 (4H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 636; teórico para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ = 635.

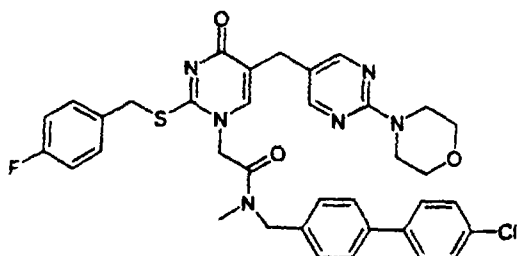
Ejemplo 3 — 1-(N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona



Se preparó a partir de los intermedios A61 y B71 por el método del ejemplo 1. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,95 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,19 (2H, m), 3,58 (2H, s), 3,87 (3H, s),

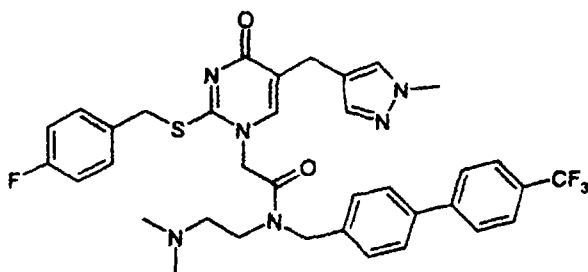
3,91 (2H, m), 4,42 (2H, s), 4,68 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,88-6,93 (2H, m), 7,25-7,29 (6H, m), 7,36-7,45 (6H, m) 7,62 (1H, s); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 659; teórico para $C_{35}H_{36}ClFN_6O_2S$ = 658.

Ejemplo 4 — 1-(N-(2-Metil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona



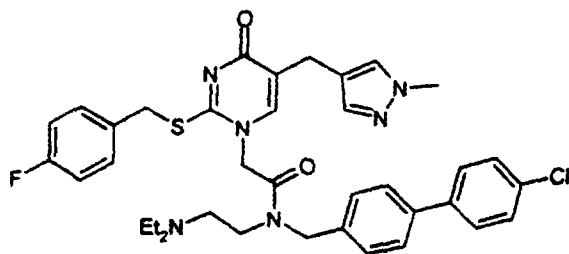
Una solución del intermedio A7 (0,23 g, 1 equivalente), intermedio B55 (0,27 g, 1 equivalente) y diisopropiletilamina (0,10 g, 1,2 equivalentes) en diclorometano seco (6 ml), se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 h, después se diluyó con más diclorometano y se lavó sucesivamente con agua y cloruro de amonio acuoso. Por secado y evaporación de la fase orgánica, seguido por cromatografía (sílice, metanol al 0-5 % en acetato de etilo) se obtuvo el producto deseado como un sólido pálido (0,19 g). 1H -NMR (d_6 -DMSO) δ 2,95 (d, 3H), 3,42 (d, 2H), 3,64 (s, 8H), 4,40 (d, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,95 (d, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,35-7,6 (m, 6H), 7,65 (m, 3H), 8,30 (s, 2H), MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 685/687; teórico para $C_{36}H_{34}ClFN_6O_3S$ = 685.

Ejemplo 5 — Hidrocloruro de 1-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona



Se preparó a partir de los intermedios A72 y B71 por el método del ejemplo 1. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 2,98 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,20 (2H, m), 3,60 (2H, s), 3,93 (5H, m), 4,42 (3H, s), 4,69 (2H, s), 5,00 (2H, s), 6,89 (2H, m), 7,2-7,3 (4H, m), 7,47 (4H, m), 7,55 (2H, d), 7,70 (3H, m), 11,7 (1H, br s); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 693; teórico para $C_{36}H_{36}F_4N_6O_2S$ = 692.

Ejemplo 6 — 1-(N-(2-(Dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona



Una mezcla del intermedio A3 (82,7 g, 1 equivalente), B71 (101,3 g, 1 equivalente), hidroxibenzotriazol (39,9 g, 1 equivalente), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100,0 g, 2 equivalentes) y diclorometano (1200 ml), se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante toda la noche, después se añadió lentamente con agitación bicarbonato de sodio acuoso. Se separó la capa orgánica, se extrajo la capa acuosa dos veces más con diclorometano, y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre carbonato de potasio y se evaporaron hasta un aceite de color marrón. Por trituración con éter se obtuvo un sólido, que se separó por filtración y se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con metanol/diclorometano, y después con amoníaco metanólico/diclorometano. Las fracciones con producto se evaporaron hasta una espuma amarilla (98 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 0,9-1,0 (6H, m) δ 2,4-2,6 (6H, m), 3,23/3,52 (4H, 2x t), 3,58/3,61 (4H, 2x s), 3,85 (3H, s), 4,46/4,53/4,64/4,82 (6H, 4x s), 6,75/6,79 (1H, 2x s), 6,9 (2H, m), 7,2-7,5 (12H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 687/689; teórico para $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ = 686/688.

Ejemplo 7 — Hidrocloruro de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

La base libre del ejemplo 6 (8,7 g, 1 equivalente) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 1 M en éter (1 equivalente) gota a gota en atmósfera de argón. Se evaporó la mezcla hasta aproximadamente la mitad de su volumen, y se sometió a sonicación para obtener una solución límpida, que se transfirió a una jeringa y se añadió gota a gota a éter (200 ml) con agitación vigorosa. El sólido blanco se separó por filtración, se lavó con éter y se secó en vacío; rendimiento 8,55 g. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, mezcla de rotámeros aproximadamente 2:1) δ 1,14-1,24 (6H, m), 3,1 (6H, m), 3,6 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,38/4,45 (2H, 2x s), 4,61/4,70 (2H, 2x s), 4,98/5,11 (2H, 2x s), 6,75/6,79 (1H, 2x s), 7,1-7,7 (15H, m), 10,15/10,75 (1H, 2x br s); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 687/689; teórico para $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ = 686/688.

Ejemplo 8 — Bitartrato de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

Se añadió una solución de ácido L-tartárico (0,75 g, 1 equivalente) en 2-propanol (12 ml) a una solución de la base libre del ejemplo 6 (3,43 g, 1 equivalente) en 2-propanol (25 ml) con agitación. La mezcla se evaporó hasta aproximadamente un tercio de su volumen, se diluyó con éter, después se separó el sólido por filtración, se lavó con éter y se secó en vacío; rendimiento 3,87 g. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, mezcla de rotámetros aproximadamente 60:40) δ 0,9-1,1 (6H, m), 2,5-2,8 (4H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,76 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,39/4,43 (2H, 2x s), 4,60/4,67 (2H, 2x s), 4,92/5,08 (2H, 2x s), 7,1-7,7 (15H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 687/689; teórico para $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ = 686/688.

Ejemplo 9 — Maleato de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

Se añadió una solución de ácido maleico (0,58 g, 1 equivalente) en metanol (10 ml) a una solución de la base libre del ejemplo 6 (3,43 g, 1 equivalente) en metanol (10 ml) con agitación. Se evaporó la mezcla hasta aproximadamente la mitad de su volumen, se diluyó con éter, y después se separó el sobrenadante por decantación. El aceite se trituró con éter para obtener un sólido que se separó por filtración, se lavó con éter y se secó en vacío; rendimiento 3,69 g. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, mezcla de rotámetros aproximadamente 3:1) esencialmente similar al ejemplo 7, más δ 2,33 (3H, s); MS (APCI+) encontrado [M^{+1}] = 687/689; teórico para $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ = 686/688.

Ejemplo 10 — Mesilato de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

Se preparó por el método del ejemplo 9, usando ácido metanosulfónico (0,32 ml, 1 equivalente) en lugar de ácido maleico; rendimiento 3,59 g. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, mezcla de rotámetros aproximadamente 3:1) esencialmente similar al ejemplo 7, más δ 6,03 (2H, s); MS (APCI+) encontrado ($M+1$) = 687/689; teórico para $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ = 686/688.

Ejemplo 11 — Taurocolato de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

Se preparó por el método del ejemplo 9, usando ácido taucólico (2,57 g, 1 equivalente) en lugar de ácido maleico; rendimiento 5,56 g. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, mezcla de rotámetros aproximadamente 3:1) esencialmente similar al ejemplo 7, más (entre otros) δ 0,58 (3H, s), 0,81 (3H, s), 0,91 (3H, d), 1,14 (3H, s); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 687/689; teórico para $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ = 686/688.

Cn1cc(Cc2nc(=O)n(Cc3cc(F)cc(CS3)c4nc(=O)[n+]([C-])C(=O)NCCNCCN4Cc5ccc(cc5)-c6ccc(C(F)(F)F)cc6)cc2)c[nH]1

5 ¹H-NMR (CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 0,9-1,0 (6H, m) δ 2,4-2,6 (6H, m), 3,24/3,4-3,6 (4H, 2x m), 3,85 (3H, s), 4,46/4,53/4,66/4,83 (6H, 4x s), 6,75/6,8 (1H, 2x s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,3-7,7 (12H, m); MS (APCI+) (M⁺) encontrado = 721; teórico para C₃₈H₄₀F₄N₆O₂S = 720.

La base libre del ejemplo 12 (0,75 g, 1 equivalente) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 1 M en éter (1 equivalente) gota a gota en atmósfera de argón y después se añadió un exceso de éter con agitación vigorosa. El sólido blanco se separó por filtración, se lavó con éter y se secó en vacío; rendimiento 0,73 g. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, mezcla de rotámeros aproximadamente 3:1) δ 1,1-1,2 (6H, m), 3,1 (6H, m), 3,37 (2H+H₂O, m), 3,66 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,37/4,45 (2H, 2x s), 4,63/4,72 (2H, 2x s), 4,97/5,12 (2H, 2x s), 7,1 (2H, m), 7,24/7,26 (1H, 2x s), 7,4-7,5 (6H, m), 6,62/6,71 (2H, 2x d), 7,84 (4H, m), 10,1/10,65 (1H, 2x br s); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 721; teórico para $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ = 720.

Se preparó a partir de la base libre del ejemplo 12 por el método del ejemplo 25 8. ¹H-NMR (DMSO, mezcla de rotámeros aproximadamente 60:40) δ 0,9-1,0 (6H, m), 2,5-2,8 (4H, m), 3,2-3,5 (6H, m), 3,76 (3H, s), 4,19 (2H, s), 4,38/4,43 (2H, 2x s), 4,62/4,69 (2H, 2x s), 4,92/5,10 (2H, 2x s), 7,0-7,5 (12H, m), 7,6/7,7 (1H, 2x d), 7,84 (2H, m); MS (APCI+) (M⁺) encontrado = 721; teórico para C₃₈H₄₀F₄N₆O₂S = 720.

**Ejemplo 15 — Citrato de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)ben-
cil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-**

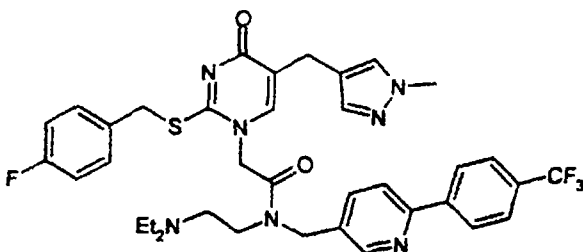
ona

La base libre del ejemplo 12 (0,69 g, 1 equivalente) se añadió a acetona (10 ml) seguido por ácido cítrico (0,20 g, 1 equivalente). La mezcla se calentó para disolver los sólidos y después se dejó enfriar, tras lo cual se separaron los sólidos por filtración y se secaron en vacío; rendimiento 0,80 g, 90 %, punto de fusión 130-133 °C. ¹H-NMR (d6-DMSO, mezcla de rotámeros aproximadamente 1:1) esencialmente similar al ejemplo 14, más δ 2,61 (2H, d); MS (APCI+) (M⁺) encontrado = 721; teórico para C₃₈H₄₀F₄N₆O₂S = 720.

Ejemplo 16 — Tosilato de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

La base libre del ejemplo 12 (1,0 g, 1 equivalente) y ácido tósico (0,26 g 1 equivalente) se disolvieron en acetona (20 ml) a temperatura ambiente, después se añadió acetato de isopropilo (60 ml) con agitación. Después de agitación durante 2 horas más, se dejó estar la mezcla durante toda la noche y después se separó el sólido por filtración, se lavó con acetato de isopropilo/acetona 3:1, y se secó en vacío; rendimiento 0,87 g, punto de fusión 147 °C. ¹H-NMR (d6-DMSO, mezcla de rotámeros aproximadamente 3:1) esencialmente similar al ejemplo 13, más (entre otros) δ 2,28 (3H, s); MS (APCI+) (M⁺) encontrado = 721; teórico para C₃₈H₄₀F₄N₆O₂S = 720.

Ejemplo 17 — 1-(N-(2-(Dietilamino)etil)-N-(2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona



Una mezcla del intermedio A106 (0,523 g, 1 equivalente), intermedio B71 (0,473 g, 1 equivalente), HATU (0,55 g, 1,2 equivalentes), diisopropiletilamina (0,622 ml, 2,4 equivalentes) y diclorometano (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se lavó con cloruro de amonio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó y evaporó, y el producto de la base libre se aisló por cromatografía (sílice, metanol al 3-8 % en diclorometano) como una espuma pálida (0,39 g). ¹H-NMR (CDCl₃, rotámero principal) δ 0,94 (6H, t), 2,47 (4H, q), 2,58 (2H, m), 3,26 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,85 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,82 (2H,

59

s), 6,78 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,3-7,4 (4H, m), 7,6-7,8 (2H, m), 8,08 (2H, m), 8,57 (1H, m); MS (APCI+) encontrado $[M^{+1}] = 722$; teórico para $C_{37}H_{39}F_4N_7O_2S = 721$.

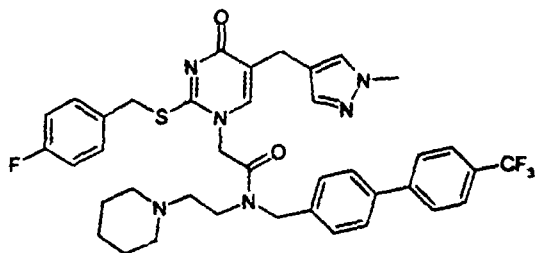
Ejemplo 18 — Hidrocloruro de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(4-trifluorometilfenil)-pirid-5-ilmetil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)-pirimidin-4-ona

La base libre del ejemplo 17 (0,373 g, 1 equivalente) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno 1 M en éter (0,517 ml, solución 1,0 M, 1 equivalente), gota a gota con agitación. Se separó el disolvente en vacío, y el residuo se trituró con éter para obtener un sólido blanco (0,362 g). 1H -NMR (DMSO, mezcla de rotámeros aproximadamente 60:40) δ 1,1-1,3 (6H, m), 3,77 (3H, s), 4,38/4,43 (2H, s), 4,65/4,76 (2H, s), 5,00/5,08 (2H, s), 7,10 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,78 (1H, m), 7,87 (2H, d), 7,97/8,06 (1H, d), 8,28 (2H, d), 8,61/8,70 (1H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 722; teórico para $C_{37}H_{39}F_4N_7O_2S = 721$.

Ejemplo 19 — Bitartrato de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(4-trifluorometilfenil)-pirid-5-ilmetil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)-pirimidin-4-ona

Se preparó a partir de la base libre del ejemplo 17 por el método del ejemplo 8. 1H -NMR (DMSO, mezcla de rotámeros aproximadamente 60:40) δ 0,88-1,05 (6H, m), 3,76 (3H, s), 4,39/4,42 (2H, s), 4,65/4,74 (2H, s), 4,97/5,10 (2H, s), 7,11 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,78 (1H, m), 7,87 (2H, m), 7,98/8,07 (1H, d), 8,28 (2H, d), 8,61/8,70 (1H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 722; teórico para $C_{37}H_{39}F_4N_7O_2S = 721$.

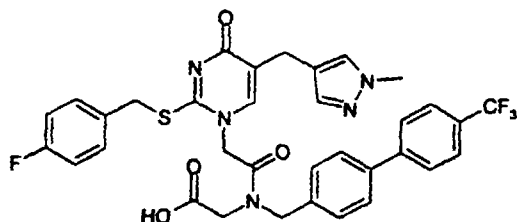
Ejemplo 20 — Bitartrato de 1-(N-(2-(1-piperidino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)-bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)-pirimidin-4-ona



La base libre se preparó a partir de los intermedios A108 y B71 por el método del ejemplo 1 y después se convirtió en la sal bitartrato por el método del ejemplo 8. 1H -NMR (DMSO, mezcla de rotámeros aproximadamente 60:40) δ 1,3-1,6 (6H, m) δ 2,3-2,7 (6H, m), 3,3-3,6 (4H, m), 3,77 (3H, s), 4,22 (2H, s), 4,37/4,44 (2H, 2x s),

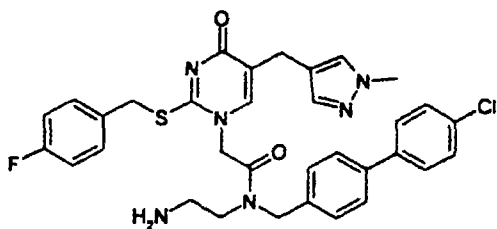
4,62/4,69 (2H, 2x s), 4,88/5,08 (2H, 2x s), 7,1-7,5 (12H, m), 7,6/7,7 (1H, 2x d), 7,83 (2H, m); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 733; teórico para $C_{39}H_{40}F_4N_6O_2S$ = 732.

Ejemplo 21 — Sal de sodio de 1-(N-(carboximetil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona



Se añadió el ejemplo 102 (130 mg) a una solución de bicarbonato de sodio (16 mg) en agua (4 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una pequeña proporción de metanol para obtener una solución límpida por calentamiento y sonicación. Por filtración y liofilización se obtuvo la deseada sal de sodio como un sólido blanco. 1H NMR (DMSO) δ 3,49 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,42 (2H, s), 4,85 (2H, s), 7,14 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,36 (3H, m), 7,49 (3H, m), 7,60 (2H, m), 7,84 (4H, m); MS (APCI-) (M^{+1}) encontrado = 678; teórico para $C_{34}H_{29}F_4N_5O_4S$ = 679.

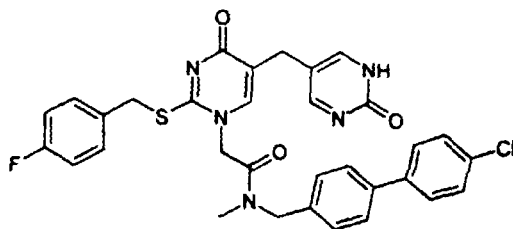
Ejemplo 22 — Hidrocloruro de 1-(N-(2-aminoetil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona



El producto protegido con Boc se preparó a partir de los intermedios A84 y B71 por el método del ejemplo 1, después se desprotegió por suspensión en dioxano y tratamiento con exceso de cloruro de hidrógeno (solución 4 M en dioxano). Después de agitar durante 1 hora, se añadió un exceso de éter y se continuó agitando hasta obtener un sólido blanco fino. Este se separó por filtración, se lavó con éter y se secó para obtener el producto crudo, que se purificó por cromatografía (sílice, metanol al 10-20 % en diclorometano). 1H -NMR (DMSO, mezcla de rotámeros aproximadamente 60:40) δ 2,97/3,04 (2H, m) δ 3,37 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,36/4,45 (2H, 2x s), 4,60-4,67 (2H, 2x s), 4,93/5,09 (2H, 2x s), 7,0-7,7 (15H, m), 8,05/8,20 (2H, 2x br s); MS (APCI+) (M^{+1}) encontrado = 733; teórico para $C_{39}H_{40}F_4N_6O_2S$ = 732.

Ejemplo 23 — 1-(N-Metil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluoro-

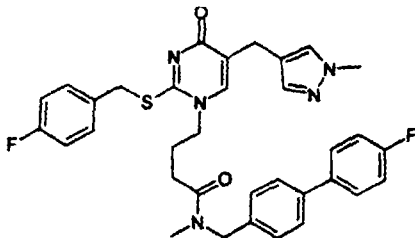
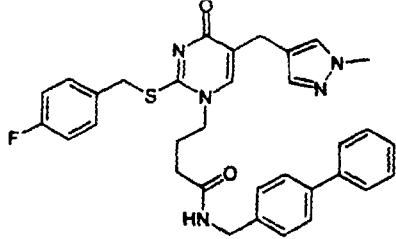
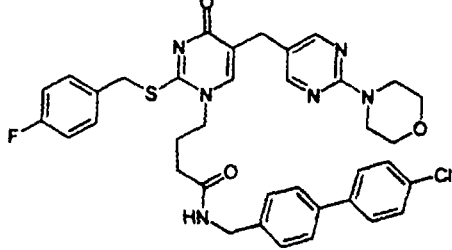
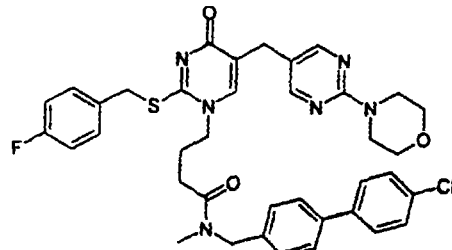
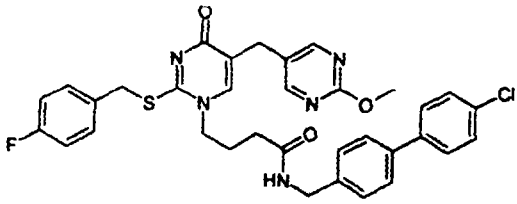
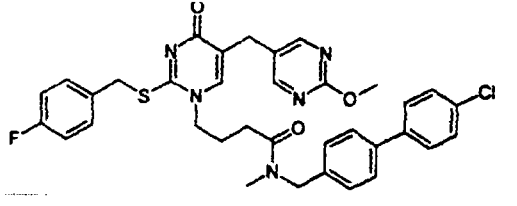
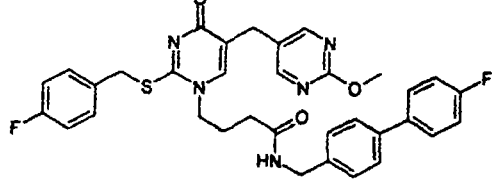
bencil)tio-5-(2-oxopirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona



Una mezcla del ejemplo 121 (0,73 g, 1,2 mmol), B-bromocatecolborano (1,01 g, 5,1 mmol) y diclorometano seco (20 ml), se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante toda la noche, dando una solución límpida de color naranja. Se añadió agua y se continuó agitando durante 30 min, después se separó la capa orgánica y se aplicó directamente a un cartucho de 10 g de sílice, que se eluyó con metanol al 0-14 % en diclorometano. Las fracciones con producto se evaporaron para obtener un sólido amarillo pálido (0,36 g). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 2,80-3,06 (3H, 2xs), 3,37 (2H, s), 4,33-4,49 (2H, 2xs), 4,50-4,72 (2H, 2xs), 4,87-5,06 (2H, m), 7,04-7,75 (13H, m), 8,19 (2H, s); MS (A,PCI-) (M^{-1}) encontrado = 614; teórico para $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{SFCI}$ = 615.

Los siguientes ejemplos se prepararon por el método del ejemplo 1 (acoplamiento de EDC) o del ejemplo 15 (acoplamiento de HATU); donde se indica, se prepararon subsiguientemente las sales por los métodos de los ejemplos 7-8, según fue apropiado:

Ej. No.	Precursores	Estructura	Nombre
30	Int. A2 Int. B97		1-(3-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonyl)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
31	Int. A120 Int. B97		1-(3-(4-(4-fluorofenil)bencil)aminocarbonyl)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

32	Int. A44 Int. B97		1-(3-(N-metil-N-(4-(4-fluorofenil)bencil)aminocarbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
33	Int. A124 Int. B97		1-(3-(4-fenilbencilamino-carbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
34	Int. A6 Int. B99		1-(3-(4-(4-clorofenil)bencilaminocarbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
35	Int. A2 Int. B99		1-(3-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
36	Int. A6 Int. B96		1-(3-(4-(4-clorofenil)bencilaminocarbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
37	Int. A2 Int. B96		1-(3-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
38	Int. A120 Int. B96		1-(3-(4-(4-fluorofenil)bencilaminocarbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona

39	Int. A44 Int. B96		1-(3-(N-metil-N-(4-(4-fluorofenil)bencil)aminocarbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
40	Int. A124 Int. B96		1-(3-(4-fenilbencilamino)carbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
41	Int. A64 Int. B96		1-(3-(N-metil-N-(2-(4-fluorofenil)pirid-5-ilmetil)aminocarbonil)prop-1-il)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
42	Int. A3 Int. B104		bitartrato de 1-(N-(2-dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-(2-metoxietil)-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
43	Int. A73 Int. B104		bitartrato de 1-(N-(2-dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-(2-metoxietil)-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
44	Int. A6 Int. B100		1-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-etil-2-oxo-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
45	Int. A2 Int. B100		1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-etil-2-oxo-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona

46	Int. A44 Int. B100		1-(N-metil-N-(4-(4-fluorofenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)-tio-5-(1-etil-2-oxo-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
47	Int. A2 Int. B92		1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(2,6-dimetilpirid-4-il)metiltio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
48	Int. A3 Int. B90		hidrocloruro de 1-(N-(2-di-etilamino)etil-N-(4-(4-clorofenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(3,4-difluorobencil)-tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
49	Int. A45 Int. B90		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(3,4-difluorobencil)-tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
50	Int. A46 Int. B71		1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)-2-fluorobencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)-tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
51	Int. A56 Int. B71		1-(N-metil-N-(4-(2,4-bis-(trifluorometil)fenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)-tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
52	Int. A60 Int. B71		1-(N-metil-N-(4-(2,4-difluorofenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)-tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

53	Int. A59 Int. B71		1-(N-metil-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
54	Int. A53 Int. B71		1-(N-metil-N-(4-(3-fluoro-4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
55	Int. A107 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(1-piperidino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
56	Int. A76 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(1-pirrolidino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
57	Int. A76 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(4-morfolino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
58	Int. A95 Int. B71		1-(N-(2-(bis(2-hidroxi)etil)amino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
59	Int. A74 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(di-isopropilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

60	Int. A94 Int. B71		bitartrato de 1-N-(2-(N-(2-hidroxi-etil)-N-(4-(4-clorofenil)-benzil)aminocarbonilme-til)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)-pirimidin-4-ona
61	Int. A70 Int. B71		1-N-(2-hidroxi-etil)-N-(4-(4-clorofenil)benzil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluoro-bencil)tio-5-(1-metil-4-pi-ra-zolilmetil)pirimidin-4-ona
62	Int. A51 Int. B71		1-N-(2-metoxietil)-N-(4-(4-clorofenil)benzil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluoro-bencil)tio-5-(1-metil-4-pi-ra-zolilmetil)pirimidin-4-ona
63	Int. A80 Int. B71		hidrocloruro de 1-N-(3-(1-pirrolidino)propil)-N-(4-(4-clorofenil)benzil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluoro-bencil)tio-5-(1-metil-4-pi-ra-zolilmetil)pirimidin-4-ona
64	Int. A83 Int. B71		hidrocloruro de 1-N-(3-(4-metil-1-piperazino)propil)-N-(4-(4-clorofenil)benzil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
65	Int. A82 Int. B71		hidrocloruro de 1-N-(3-(4-morfolino)propil)-N-(4-(4-clorofenil)benzil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluoro-bencil)tio-5-(1-metil-4-pi-ra-zolilmetil)pirimidin-4-ona
66	Int. A79 Int. B71		1-N-(3-(dietilamino)pro-pil)-N-(4-(4-clorofenil)ben-cil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pi-ri-midin-4-ona

67	Int. A62 Int. B71		1-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-(4-(4-clorofenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
68	Int. A50 Int. B71		1-N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-(4-(4-clorofenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
69	Int. A48 Int. B71		1-N-(etil)-N-(4-(4-clorofenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
70	Int. A6 Int. B71		1-(4-(4-clorofenil)encil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
71	Int. A93 Int. B71		hidrocloruro de 1-N-(2-(di-etilamino)etil)-N-(4-(4-difluorometoxifenil)encil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
72	Int. A120 Int. B71		1-(4-(4-fluorofenil)encil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
73	Int. A44 Int. B71		1-(N-metil-N-(4-(4-fluorofenil)encil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
74	Int. A54 Int. B71		1-(N-metil-N-(4-(4-metoxifenil)encil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

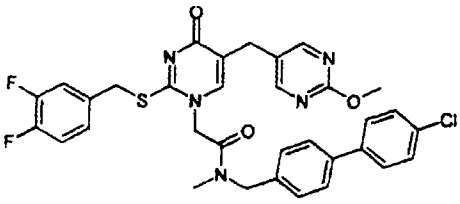
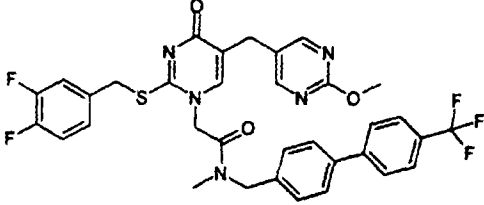
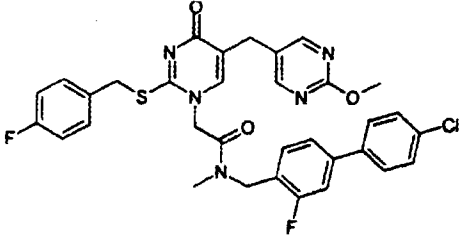
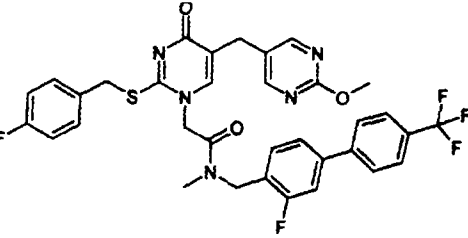
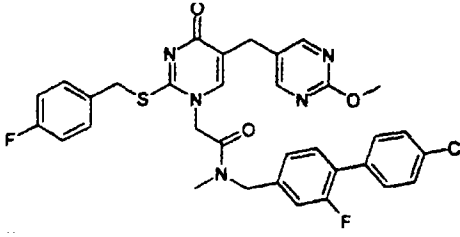
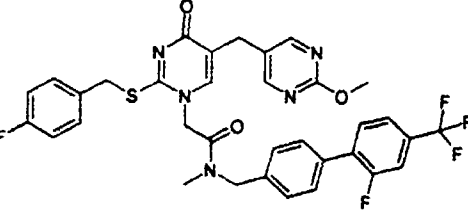
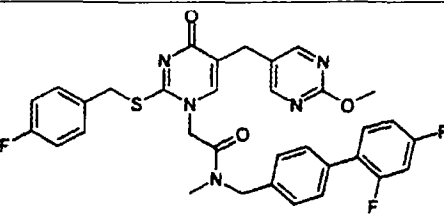
75	Int. A92 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometoxifenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
76	Int. A71 Int. B71		1-(N-(2-hidroxi-etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
77	Int. A78 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(3-(dimetilamino)propil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
78	Int. A97 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(4-metil-1-piperazinocarbonilmetil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
79	Int. A96 Int. B71		1-(N-(4-morfolinocarbonilmetil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
80	Int. A52 Int. B71		1-(N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
81	Int. A121 Int. B71		1-(4-(4-trifluorometilfenil)encil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

69

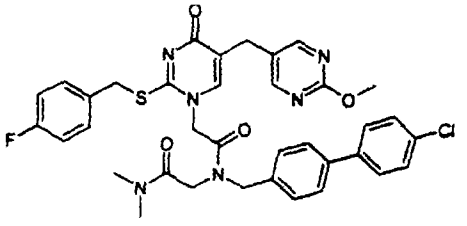
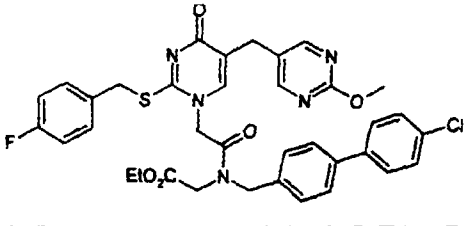
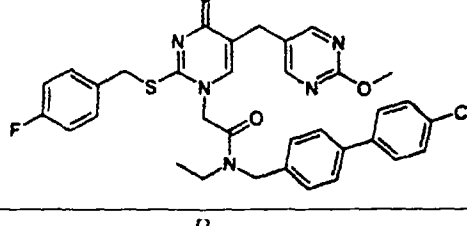
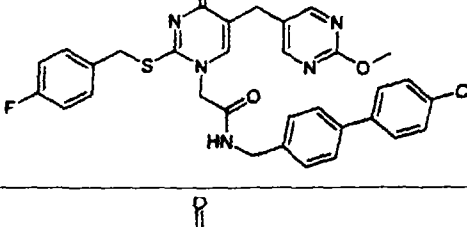
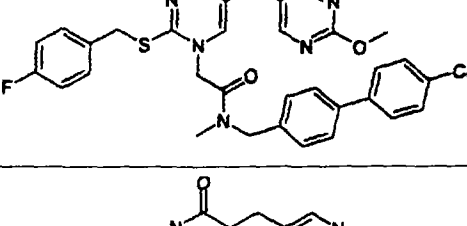
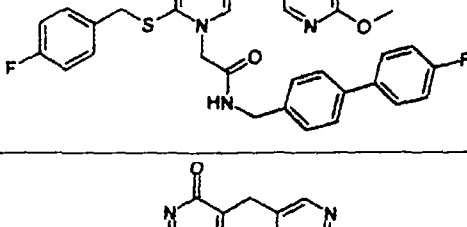
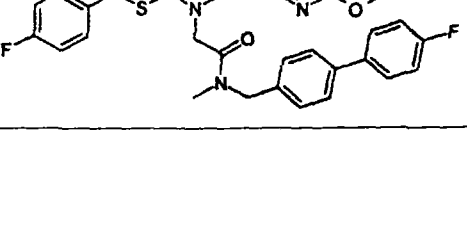
82	Int. A98 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(5-(4-clorofenil)pirid-2-ilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
83	Int. A102 Int. B71		1-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(5-(4-trifluorometoxifenil)pirid-2-ilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
84	Int. A99 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(5-(4-trifluorometilfenil)pirid-2-ilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)-pirimidin-4-ona
85	Int. A101 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(4-clorofenil)pirid-5-ilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
86	Int. A103 Int. B71		1-(N-(2-hidroxietil)-N-(2-(4-clorofenil)pirid-5-ilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
87	Int. A122 Int. B71		1-(2-(4-fluorofenil)pirid-5-ilmetilaminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)-pirimidin-4-ona
88	Int. A64 Int. B71		1-(N-metil-N-(2-(4-fluorofenil)pirid-5-ilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

89	Int. A100 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(4-fluorometilfenil)pirid-5-ilmetil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)-pirimidin-4-ona
90	Int. A104 Int. B71		bitartrato de 1-(N-(2-(di-etilamino)etil)-N-(2-(4-clorofenil)pirimid-5-ilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
91	Int. A123 Int. B71		1-(5-(4-clorofenil)tien-2-ilmetilaminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)-pirimidin-4-ona
92	Int. A66 Int. B71		1-(N-metil-N-(5-(4-clorofenil)tien-2-ilmetil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
93	Int. A63 Int. B71		1-(N-metil-N-(5-(4-fluorofenil)tien-2-ilmetil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
94	Int. A3 Int. B89		hidrocloruro de 1-(N-(2-(di-etilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-benciltio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
95	Int. A83 Int. B101		bitartrato de 1-(N-(3-(4-metil-1-piperazino)propil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona

96	Int. A45 Int. B101		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
97	Int. A83 Int. B102		bitartrato de 1-(N-(3-(4-metil-1-piperazino)propil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-dimetilamino-5-pirimidilmetil)-pirimidin-4-ona
98	Int. A2 Int. B102		1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-dimetilamino-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
99	Int. A45 Int. B102		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-dimetilamino-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
100	Int. A73 Int. B103		bitartrato de 1-(N-(2-(di-etilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)-aminocarbonilmetil)-2-(2,6-dicloropirid-4-il)-metiltio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
101	Int. A45 Int. B103		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(2,6-dicloropirid-4-il)metiltio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
102	Int. A160 Int. B71		1-(N-(etoxicarbonilmetil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)-pirimidin-4-ona

103	Int. A2 Int. B90		1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(3,4-difluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
104	Int. A2 Int. B90		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(3,4-difluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
105	Int. A46 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)-2-fluorobencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
106	Int. A58 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)-2-fluorobencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
107	Int. A10 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)-3-fluorobencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
108	Int. A57 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
109	Int. A60 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(2,4-difluorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona

110	Int. A55 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(2-fluoro-4-clorofenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
111	Int. A59 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
112	Int. A53 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(3-fluoro-4-clorofenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
113	Int. A3 Int. B104		hidrocloruro de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
114	Int. A61 Int. B104		hidrocloruro de 1-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
115	Int. A70 Int. B104		1-(N-(2-hidroxietil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
116	Int. A51 Int. B104		1-(N-(2-metoxietil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona

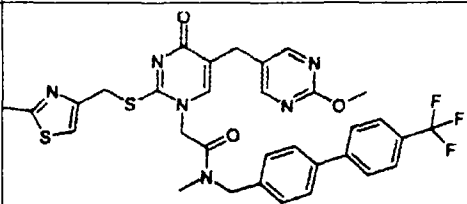
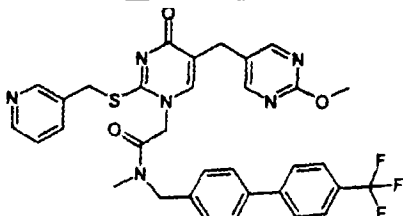
117	Int. A70 Int. B104		1-(N-(dimetilaminocarbonylmetil)-N-(4-(4-clorofenil)encil)aminocarbonylmetil)-2-(4-fluorobencil)-tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
118	Int. A11 Int. B104		1-(N-(etoxicarbonylmetil)-N-(4-(4-clorofenil)encil)-aminocarbonylmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
119	Int. A48 Int. B104		1-(N-etil-N-(4-(4-clorofenil)encil)aminocarbonylmetil)-2-(4-fluorobencil)-tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
120	Int. A6 Int. B104		1-(4-(4-clorofenil)encil-aminocarbonylmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
121	Int. A2 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)encil)aminocarbonylmetil)-2-(4-fluorobencil)-tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
122	Int. A120 Int. B104		1-(4-(4-fluorofenil)encil-aminocarbonylmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
123	Int. A44 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(4-fluorofenil)encil)aminocarbonylmetil)-2-(4-fluorobencil)-tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona

125	Int. A52 Int. B104		1-(N-(dimetilaminocar-bonilmetil)-N-(4-(4-fluoro-metilfenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluoro-bencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
126	Int. A45 Int. B104		1-(N-metil-N-(4-(4-fluoro-metilfenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluoro-bencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
127	Int. A49 Int. B104		1-(N-metil-N-(2-(3,4-diclo-rofenil)pirid-5-ilmetil)ami-nocarbonilmetil)-2-(4-fluo-robencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
128	Int. A65 Int. B104		1-(2-(4-clorofenil)pirid-5-ilmetil)aminocarbonilme-til)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilme-til)pirimidin-4-ona
130	Int. A6 Int. B98		1-(4-(4-clorofenil)bencil-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-tri-fluorometil-5-pirimidilme-til)pirimidin-4-ona
131	Int. A2 Int. B98		1-(N-metil-N-(4-(4-clorofe-nil)bencil)aminocarbonil-metil)-2-(4-fluorobencil)-tio-5-(2-trifluorometil-5-pi-riimidilmetil)pirimidin-4-ona
132	Int. A73 Int. B94		bitartrato de 1-(N-(2-dietil-amino)etil)-N-(4-(4-trifluo-rometilfenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluoro-bencil)tio-5-(4-clorofenil-metil)pirimidin-4-ona

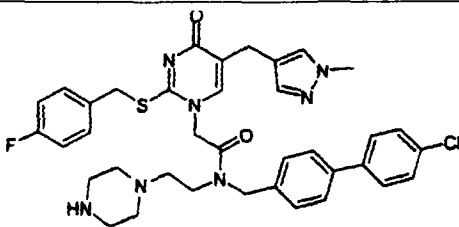
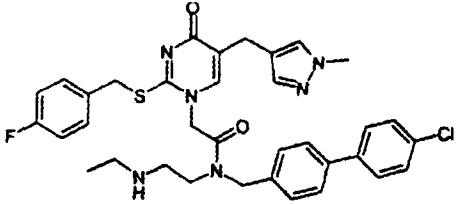
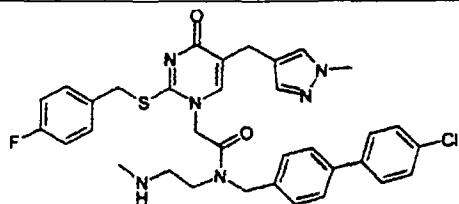
26

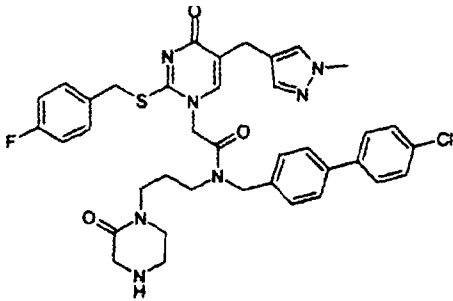
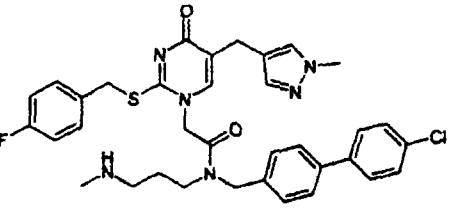
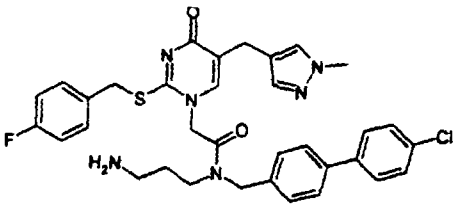
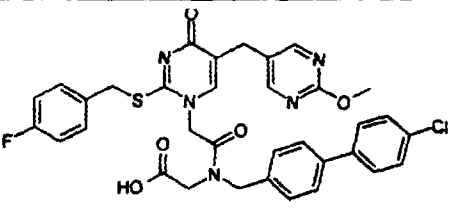
133	Int. A45 Int. B94		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(4-clorofenil-metil)pirimidin-4-ona
134	Int. A124 Int. B73		1-(4-fenilbencilaminocar-bonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(5-pirimidilme-til)pirimidin-4-ona
135	Int. A67 Int. B73		1-(N-metil-N-(4-fenilben-cil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(5-pi-rimidilmetil)pirimidin-4-ona
136	Int. A73 Int. B93		bitartrato de 1-(N-(2-dietil-amino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(fenilmetil)-pirimidin-4-ona
137	Int. A45 Int. B93		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)amino-carbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(5-fenilmetil)-pirimidin-4-ona
138	Int. A73 Int. B101		1-(N-(2-dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilme-til)pirimidin-4-ona

Los siguientes ejemplos se prepararon por el método del ejemplo 4; las sales se prepararon posteriormente por los métodos de los ejemplos 7-8, según fue apropiado:

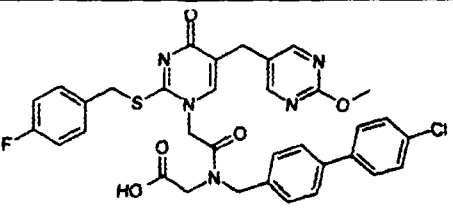
Ej. No.	Precursores	Estructura	Nombre
140	Int. A155 Int. B63		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(2-metiltiazol-4-il)metiltio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona
141	Int. A155 Int. B62		1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(pirid-3-il)metiltio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona

Los siguientes ejemplos se prepararon por el método del ejemplo 22; las sales se prepararon posteriormente por los métodos de los ejemplos 7-8, según fue apropiado:

Ej. No.	Precursores	Estructura	Nombre
150	Int. A90 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(1-piperazino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
151	Int. A86 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(etilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
152	Int. A85 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(2-(metilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

153	Int. A91 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(3-(2-oxo-1-piperazino)propil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
154	Int. A89 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(3-(metilamino)propil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
155	Int. A88 Int. B71		hidrocloruro de 1-(N-(3-(aminopropil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona
156	Int. A87 Int. B71		bitartrato de 1-(N-(2(etilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona

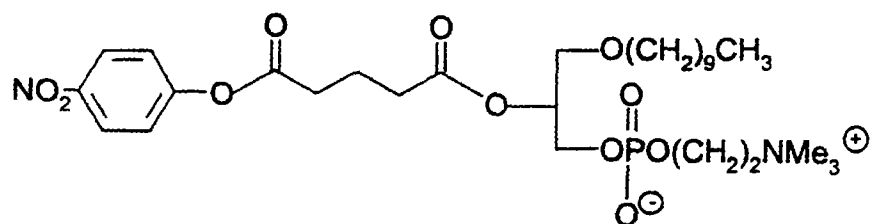
El siguiente ejemplo se preparó por el método del ejemplo 21:

Ej. No.	Precusores	Estructura	Nombre
157	Ejemplo 118		1-(N-(carboximetil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metoxi-5-pirimidilmetil)pirimidin-4-ona, sal de sodio

Datos biológicos

1. Cribado de la inhibición de la Lp-PLA₂

- 5 La actividad enzimática se determinó midiendo la velocidad de recambio del sustrato artificial (A) a 37 °C en solución tampón HEPES (ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico) 50 mM que contiene NaCl 150 mM, pH 7,4.



(A)

Los ensayos se realizaron en placas de titulación de 96 pocillos.

- La Lp-PLA₂ recombinante se purificó para homogeneidad a partir de las células Sf9 infectadas con baculovirus, usando una columna con quelante de cinc, cromatografía de afinidad con sefarosa azul y una columna de intercambio aniónico. Después de purificación y ultrafiltración, se almacenó la enzima a 6 mg/ml a 4 °C. Las placas de ensayo del compuesto o del excipiente más el tampón se prepararon automáticamente por medio de robots hasta un volumen de 170 µl. La reacción se inició por adición de 20 µl de sustrato 10× (A) hasta dar una concentración final del sustrato de 20 µM y 10 µl de la enzima diluida hasta un final de Lp-PLA₂ 0,2 nM.

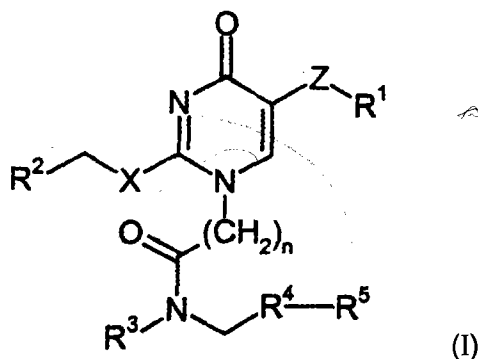
Se hizo seguimiento de la reacción a 405 nm y 37 °C durante 20 minutos usando un lector de placas con mezclado automático. La velocidad de reacción se midió como la velocidad de cambio de la absorbancia.

15 Resultados

Los compuestos descritos en los ejemplos se ensayaron como se ha descrito anteriormente y dieron valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,001 a 0,00005 µM.

REIVINDICACIONES

(1) Un compuesto de la fórmula (I):



donde:

- 5 R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo C₍₁₋₁₈₎, alcoxi C₍₁₋₁₈₎, alquil C₍₁₋₁₈₎-tio, aril-alcoxi C₍₁₋₁₈₎, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxi, COOR⁶, CONR⁹R¹⁰, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁶SO₂R⁷, NR⁹R¹⁰, mono a perfluoro-alquilo C₍₁₋₄₎, y mono a perfluoro-alcoxi C₍₁₋₄₎, o, como un único sustituyente, opcionalmente en
- 10 combinación con un sustituyente adicional como se ha definido antes, CH₂COOH o una de sus sales, CH₂COOR⁸, CH₂CONR⁹R¹⁰, CH₂CN, (CH₂)_mNR⁹R¹⁰, (CH₂)_mOH o (CH₂)_mOR⁶ donde m es un número entero de 1 a 3;
- R² es un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo C₍₁₋₁₈₎, alcoxi
- 15 C₍₁₋₁₈₎, alquil C₍₁₋₁₈₎-tio, aril-alcoxi C₍₁₋₁₈₎, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxi, COOR⁶, CONR⁹R¹⁰, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁶SO₂R⁷, NR⁹R¹⁰, mono a perfluoro-alquilo C₍₁₋₄₎, mono a perfluoro-alcoxi C₍₁₋₄₎, y aril-alquilo C₍₁₋₄₎;
- R³ es hidrógeno o alquilo C₍₁₋₄₎ que puede estar insustituido o sustituido con hidroxilo, OR⁶, COR⁶, carboxi, COOR⁶, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, mono- o di-(hidroxilo-alquil C₍₁₋₆₎)-amino o N-hidroxilo-alquil C₍₁₋₆₎-N-alquil C₍₁₋₆₎-amino;
- 20 R⁴ es un anillo arílico o heteroarílico, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo C₍₁₋₁₈₎, alcoxi C₍₁₋₁₈₎, alquil C₍₁₋₁₈₎-tio, aril-alcoxi C₍₁₋₁₈₎, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxi, COOR⁶, CONR⁹R¹⁰, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁶SO₂R⁷, NR⁹R¹⁰, mono a perfluoro-
- 25 alquilo C₍₁₋₄₎ y mono a perfluoro-alcoxi C₍₁₋₄₎;
- R⁵ es un anillo arílico o heteroarílico, que está adicionalmente opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo C₍₁₋₁₈₎, alcoxi C₍₁₋₁₈₎, alquil C₍₁₋₁₈₎-tio, aril-alcoxi C₍₁₋₁₈₎, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxi, COOR⁶, CONR⁹R¹⁰, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁶SO₂R⁷, NR⁹R¹⁰,

mono a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$ y mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o alquilo $C_{(1-20)}$, por ejemplo alquilo $C_{(1-4)}$ (por ejemplo, metilo o etilo);

R^8 es alquilo $C_{(1-4)}$ o un grupo éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable;

- 5 R^9 y R^{10} que pueden ser el mismo o diferentes, se seleccionan cada uno entre hidrógeno, alquilo $C_{(1-12)}$, CH_2R^{11} , $CHR^{12}CO_2H$ o una de sus sales, o R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con
- 10 uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alquilo $C_{(1-4)}$, alquil $C_{(1-4)}-CO$, arilo, por ejemplo, fenilo, o aralquilo, por ejemplo bencilo, por ejemplo morfolina o piperazina;

R^{11} es $COOH$ o una de sus sales, $COOR^8$, $CONR^6R^7$, CN , CH_2OH o CH_2OR^6 ;

R^{12} es la cadena lateral de un aminoácido tal como el CH_2OH de la serina;

- 15 n es un número entero de 1 a 4, preferiblemente 1 o 3;

X es O o S; y

Z es $CR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} son cada uno hidrógeno o alquilo $C_{(1-4)}$, o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de carbono interpuesto, forman un anillo de cicloalquilo $C_{(3-6)}$.

- 20 2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que Z es CH_2 .

3. Un compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^1 es un grupo arilo seleccionado entre fenilo o naftilo o un grupo heteroarilo que incluye un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno.

- 25 4. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es pirimidilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes preferiblemente seleccionados entre oxo, aril-alquilo $C_{(1-4)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, cicloalquilo $C_{(3-6)}$, hidroxilo, alcoxi $C_{(1-4)}$, carboxi-alquilo $C_{(1-6)}$, alquil $C_{(1-6)}$ -carboxi-alquilo $C_{(1-6)}$, di-alquil $C_{(1-6)}$ -amino, y morfolino; o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_{(1-6)}$.

- 30 5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que ZR^1 es pirimid-5-ilmetilo opcionalmente sustituido con 2-metoxi, 2-trifluorometilo, 2-(4-morfolino) o 2-dimetil-amino; 2-oxo-pirimid-5-ilmetilo o 1-metil-4-pirazolilmetilo.

6. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X es S.

- 35 7. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones

nes 1 a 6, en el que R^2 es un grupo arilo seleccionado entre fenilo y naftilo o un grupo heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, quinolilo, benzotiazolilo, piridazolilo y pirazinilo.

8. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 7, en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

9. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 se selecciona entre hidrógeno; y metilo, etilo y propilo, opcionalmente sustituidos con amino, alquil $C_{(1-3)}$ -amino, di-alquil $C_{(1-3)}$ -amino, hidroxil-alquil $C_{(1-3)}$ -amino, hidroxil, alcoxi $C_{(1-3)}$, carboxil, alquil $C_{(1-3)}$ -carboxil, y grupos heterocíclicos.

10. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^4 se selecciona entre fenilo opcionalmente sustituido con halógeno; tiofeno; piridina; y pirimidina.

11. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, o trifluorometoxi.

12. Un compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 10 u 11, en el que R^4 y R^5 juntos forman un sustituyente 4-(fenil)fenilo en el que el anillo fenilo remoto puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo.

13. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, y como se nombra en uno cualquiera de los ejemplos 1 a 157.

14. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 13, seleccionado entre:

1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;

- 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;
bitartrato de 1-(N-(2-(1-piperidino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;
5 sal de sodio de 1-(N-(carboximetil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona; y
1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyendo las sales hidrocloruro,
10 bitartrato, citrato y tosilato.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, para uso en terapéutica.

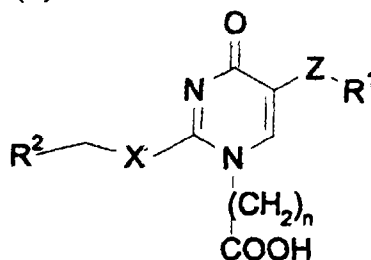
17. un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar la aterosclerosis.

18. Un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de la enzima Lp-PLA₂, cuyo método implica tratar a un paciente que lo necesite con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1.

19. Un método para tratar la aterosclerosis, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, y una estatina.

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

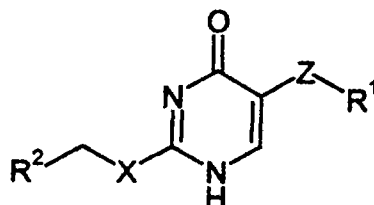
- 30 donde X, Y, Z, R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula (III):



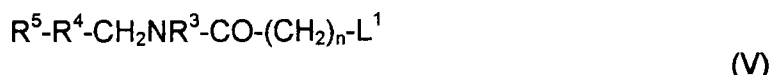
donde R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1; bajo condiciones de formación de amida;

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



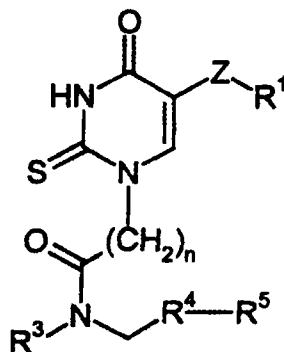
(IV)

donde X, Z, R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (V):



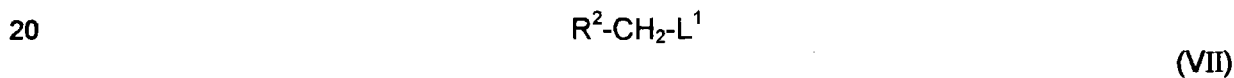
donde n, R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1, y L^1 es un grupo lábil tal como halógeno; en presencia de una base, tal como una amina secundaria o terciaria, en un disolvente inerte;

(c) cuando X es S, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



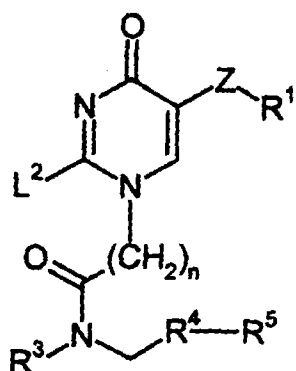
(VI)

donde n, Z, R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (VII):



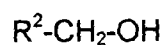
donde R^2 y L^1 son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de una base, tal como una amina secundaria o terciaria, en un disolvente inerte; o

(d) cuando X es O, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII):

donde n , Z , R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1, y L^2 es un grupo lábil, con un compuesto de la fórmula (IX):



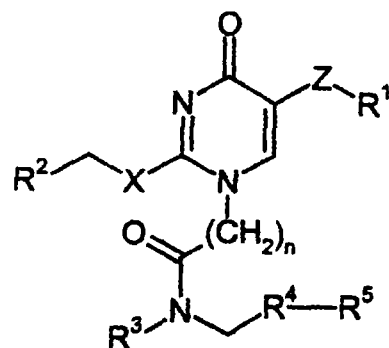
(IX)

5

donde R^2 es como se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de una base, en un disolvente inerte.

Resumen

Los compuestos de pirimidinona de la fórmula



- 5 son inhibidores de la enzima Lp-LPA₂ y de uso en terapéutica, en particular para tratar la aterosclerosis.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

8748

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: GB 9910048.9
GB 0002096.6

(72) INVENTORES:

Ashely Fenwick-Deirdre Hickey- Robert Ife- Colin Leach
Ivas Pinto - Stephen Smith

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

Mayo 1/99-En.28/2000

(33) PAÍS:

GRAN BRETAÑA

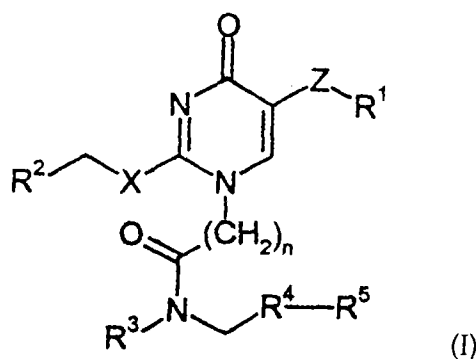
(74) APODERADO:

GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: NUEVOS COMPUESTOS

(57) RESUMEN:

(1) Un compuesto de la fórmula (I):



donde:

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-18)}$, alcoxi $C_{(1-18)}$, alquil $C_{(1-18)}$ -tio, aril-alcoxi $C_{(1-18)}$, hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^6SO_2R^7$, NR^9R^{10} , mono a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$, y mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$, o, como un único sustituyente, opcionalmente en combinación con un sustituyente adicional como se ha definido antes, CH_2COOH o una de sus sales, CH_2COOR^8 , $CH_2CONR^9R^{10}$, CH_2CN , $(CH_2)_mNR^9R^{10}$, $(CH_2)_mOH$ o $(CH_2)_mOR^6$ donde m es un número entero de 1 a 3;

R^2 es un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-18)}$, alcoxi $C_{(1-18)}$, alquil $C_{(1-18)}$ -tio, aril-alcoxi $C_{(1-18)}$, hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^6SO_2R^7$, NR^9R^{10} , mono a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$, mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$, y aril-alquilo $C_{(1-4)}$;

R^3 es hidrógeno o alquilo $C_{(1-4)}$ que puede estar insustituido o sustituido con hidroxilo, OR^6 , COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , mono- o di-(hidroxil-alquil $C_{(1-6)}$)-amino o N-hidroxil-alquil $C_{(1-6)}$ -N-alquil $C_{(1-6)}$ -amino;



R^4 es un anillo arílico o heteroarílico, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-18)}$, alcoxi $C_{(1-18)}$, alquil $C_{(1-18)}$ -tio, aril-alcoxi $C_{(1-18)}$, hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^6SO_2R^7$, NR^9R^{10} , mono a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$ y mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$;

R^5 es un anillo arílico o heteroarílico, que está adicionalmente opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-18)}$, alcoxi $C_{(1-18)}$, alquil $C_{(1-18)}$ -tio, aril-alcoxi $C_{(1-18)}$, hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi, $COOR^6$, $CONR^9R^{10}$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NR^6SO_2R^7$, NR^9R^{10} , mono a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$ y mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o alquilo $C_{(1-20)}$, por ejemplo alquilo $C_{(1-4)}$ (por ejemplo, metilo o etilo);

R^8 es alquilo $C_{(1-4)}$ o un grupo éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable;

R^9 y R^{10} que pueden ser el mismo o diferentes, se seleccionan cada uno entre hidrógeno, alquilo $C_{(1-12)}$, CH_2R^{11} , $CHR^{12}CO_2H$ o una de sus sales, o R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alquilo $C_{(1-4)}$, alquil $C_{(1-4)}$ -CO, arilo, por ejemplo, fenilo, o aralquilo, por ejemplo bencilo, por ejemplo morfolina o piperazina;

R^{11} es $COOH$ o una de sus sales, $COOR^8$, $CONR^6R^7$, CN, CH_2OH o CH_2OR^6 ;

R^{12} es la cadena lateral de un aminoácido tal como el CH_2OH de la serina;

n es un número entero de 1 a 4, preferiblemente 1 o 3;

X es O o S; y

Z es $CR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} son cada uno hidrógeno o alquilo $C_{(1-4)}$, o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de carbono interpuesto, forman un anillo de cicloalquilo $C_{(3-6)}$.

14. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 13, seleccionado entre:

1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-metil-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metilpirazol-4-ilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-metil-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-(4-morfolino)pirimid-5-ilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-clorofenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;

1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;

bitartrato de 1-(N-(2-(1-piperidino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;

sal de sodio de 1-(N-(carboximetil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona; y

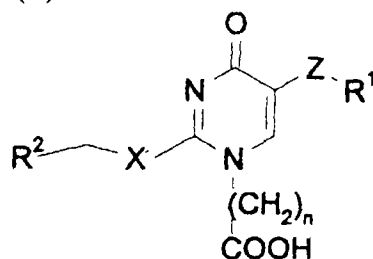
1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)bencil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobencil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyendo las sales hidrocloreto, bitartrato, citrato y tosilato.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

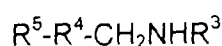
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

donde X, Y, Z, R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1,

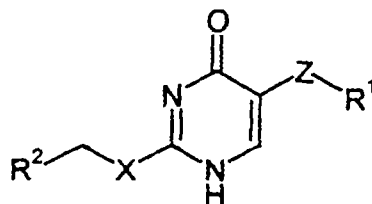
con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

donde R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido en la reivindicación 1; bajo condiciones de formación de amida;

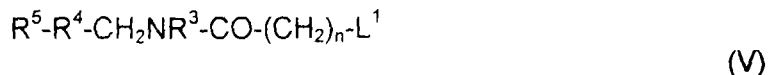
(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

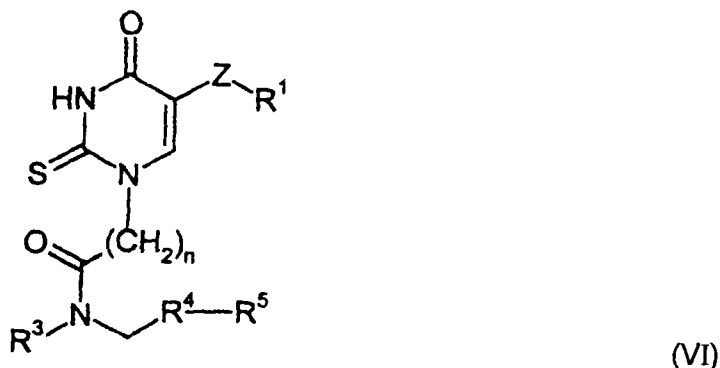
donde X, Z, R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula (V):



donde n , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1, y L^1 es un grupo lábil tal como halógeno; en presencia de una base, tal como una amina secundaria o terciaria, en un disolvente inerte;

(c) cuando X es S, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):

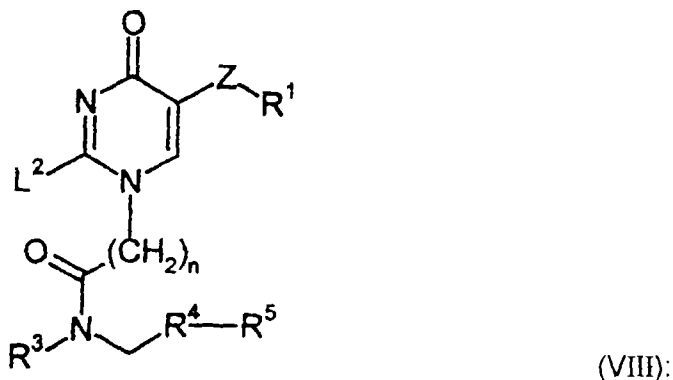


donde n , Z , R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (VII):



donde R^2 y L^1 son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de una base, tal como una amina secundaria o terciaria, en un disolvente inerte; o

(d) cuando X es O, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII):



donde n , Z , R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1, y L^2 es un grupo lábil, con un compuesto de la fórmula (IX):



donde R^2 es como se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de una base, en un disolvente inerte.

91/3

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMIS

Fecha: 01/01/2001
Folio: 01
REGISTRO DE MARCAS Y DISEÑOS INDUSTRIALES
SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 80 []
- Resumen 86 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-030779

Fecha: 2 de mayo del 2000.

Se certifica que:

Desde 3 de agosto de 1993,
del folio 77.223 al folio 77.227 del
libro de Protocolo N° 261, obra el poder
N° 15.346 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM plc.

domiciliado(a) en Brentford, Middlesex.
Inglaterra

al doctor GERMAN CASTILLO G. y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS F. CASTILLO GIBSON

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir Si.

Revisado HA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430

2000-05-02

EXPEDIENTE 00-030779

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI** ☒ **NO** ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI** ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI** ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI** ☐ **NO** ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI** ☐ **NO** ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI** ☐ **NO** ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 2 de mayo del 2000.

Meta
EXAMINADOR JURIDICO

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-30779

430
2000-05-29

CONCEPTO TÉCNICO Nº 779

IPC: A61K31/505

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 29 de mayo de 2000

202012

1º EXAMEN DE FORMA

372
2000-05-29

CONCEPTO TÉCNICO Nº 799

Radicación nº 00- 30779

IPC: A61K 31/505

- -El título no esta acorde con el objeto real de la invención o sea acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo, los cuales se refieren a derivados de una estructura química principal, son derivados de pirimidinona.
- Debe adjuntar las tarjetas de los archivos temático y propietarios, como también el extracto para publicación debidamente diligenciados, junto con los artes finales de la estructura química principal.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 29 de mayo de 2000.

EXPEDIENTE 00-030779

430
2000-06-15

AUTO 1279

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor GERMAN CASTILLO GRAU, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 15 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA