

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Off



SOLICITUD

Organizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCION

00-39590

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO " DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIMIDINA. "

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/505

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LARROCHE AG.

DOMICILIO

BASLE, SUIZA

74. APODERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. #10.784

CODIGO 231

2. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

29 MAYO 2000

SS



SOLICITUD DE



00 39590

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 32339590 00000000

Folios: 149

Fecha (AMD): 2000-05-29 16:11:43

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISIO: DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social F.HOFFMANN-LA ROCHE AG. sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio SUIZA

Departamento o Estado

Dirección 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza

Ciudad BASLE

Teléfono 00941 61688 1111

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Michael Bös, Guido Galley, Thierry Godel, Torsten Hoffmann, Walter Hunkeler, Patrick Schnider y Heinz Stadler.

Identificación

Dirección Ver Anexo Adjunto

Ciudad Montreal, Rheinfelden, Basle, y otras

Teléfono 00941 61688 1111

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIMIDINA ".

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA

☒

(33) País EPO

(32) Fecha 31-05-99

(31)No. Solicitud 99110483.7

Para Publicar a los ☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

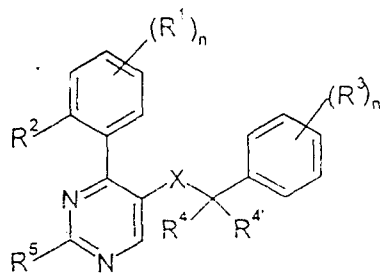
30 NOV. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior ó alcoxilo inferior;

R^3 y R^2 pueden ser junto con los dos átomos de carbono del anillo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^3 es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior ó alcoxilo inferior;

R^4/R^4' son independientemente uno de otro hidrógeno ó alquilo inferior;

R^5 es alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, fenilo, hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, carbamoilo-

alquilo inferior, piridilo, pirimidilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazinilo, el cual se encuentra substituído opcionalmente por uno o dos grupos

alquilo inferior ó por hidroxialquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -morfolinilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidinilo, $-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -imidazolilo, alquilo

inferior-sulfanilo, alquilo inferior-sulfonilo, bencilamino, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinilo ó $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$ en donde R^4 es hidrógeno

ó alquilo inferior; y

n es 0-2;

X es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4''})-$ ó $-\text{N}(\text{R}^{4''})\text{C}(\text{O})-$;

y sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Se ha demostrado que los compuestos anteriormente mencionados tienen una buena afinidad por el receptor de NK-1 y por lo tanto, pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor.

FIRMA

NOMBRE JOSÉ ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

ANEXO**(72) Inventores:**

1. **Michael Bös**
3550 Jeanne Mance, App. E 1906 Montreal, Quebec H2X 3P7, Canada
2. **Guido Galley**
14 Katzenbuckeweg D-79618 Rheinfelden, Alemania
3. **Thierry Godel**
7 Mittlere Strasse CH-4056 Basle, Suiza
4. **Torsten Hoffmann**
71 Muttenerstrasse CH-4127 Birsfelden, Suiza
5. **Walter Hunkeler**
32 Im Stigler CH-4312 Magden, Suiza
6. **Patrick Schnider**
7 Stallenrain CH-4104 Oberwil, Suiza
7. **Heinz Stadler**
37 Waldhofstrasse CH-4310 Rheinfelden, Suiza.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176009 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039590 00030000 Folios: 149
Fecha (AMD): 2003-05-29 16:11:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 27,840
FECHA : MAYO 4 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	959709	8,666,000.00
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	959710	790,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
TOTAL :	\$ 600,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (**Solicitud No. (99110483.7)**), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

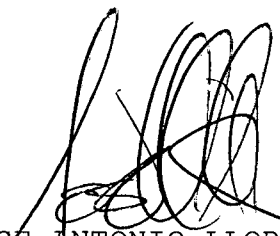
- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "**Trato de la nación más favorecida**" para los países Miembros del mismo.
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó **la solicitud cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



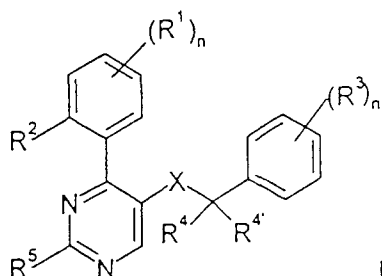
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior ó alcoxilo inferior;

R^1 y R^2 pueden ser junto con los dos átomos de carbono del anillo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^3 es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior ó alcoxilo inferior;

$R^4/R^{4'}$ son independientemente uno de otro hidrógeno ó alquilo inferior;

R^5 es alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, fenilo, hidroxi-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, carbamoílo-alquilo inferior, piridilo, pirimidilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazinilo, el cual se encuentra substituído opcionalmente por uno o dos grupos alquilo inferior ó por hidroxi-alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -morfolinilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidinilo, $-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -imidazolilo, alquilo inferior-sulfanilo, alquilo inferior-sulfonilo, bencilamino, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinilo ó $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, en donde R^4 es hidrógeno ó alquilo inferior; y

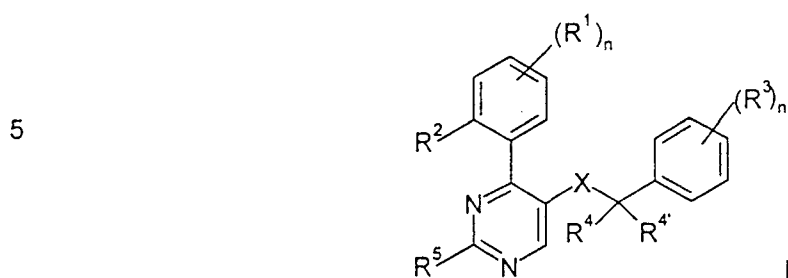
n es 0-2;

X es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4''})-$ ó $-\text{N}(\text{R}^{4''})\text{C}(\text{O})-$;

Y sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Se ha demostrado que los compuestos anteriormente mencionados tienen una buena afinidad por el receptor de NK-1 y por lo tanto, pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde

10 R^1 es hidrógeno ó halógeno;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior ó alcóxido inferior;

R^1 y R^2 pueden ser junto con los dos átomos de carbono del anillo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

15 R^3 es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior ó alcóxido inferior;

$R^4/R^{4'}$ son independientemente uno de otro hidrógeno ó alquilo inferior;

20 R^5 es alquilo inferior, alcóxido inferior, amino, fenilo, hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, carbamoíloalquilo inferior, piridilo, pirimidilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazinilo, el cual se encuentra substituído opcionalmente por uno o dos grupos alquilo inferior ó por hidroxialquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -morfolinilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidinilo, $-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -imidazolilo, alquilo inferior-sulfanilo, alquilo inferior-sulfonilo, bencilamino, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinilo ó $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, en donde R^4 es hidrógeno ó alqui-

25

lo inferior; y

n es 0-2;

X es $-C(O)N(R^{4''})-$ ó $-N(R^{4''})C(O)-$;

y sales derivadas de una adición ácida farmacéutica-
5 mente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales se caracte-
rizan por propiedades terapéuticas valiosas. Sorprendente-
mente se ha hallado que los compuestos de la presente in-
vención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1
10 (NK-1, sustancia P). La sustancia P es un undecapéptido que
se produce de modo natural, perteneciente a la familia de
péptidos de la taquiquinina, llamándose así esta última por
su rápida acción contráctil en el tejido muscular liso ex-
travascular.

15 El receptor de la sustancia P es un miembro de la superfa-
milia de receptores acoplados a proteína G.

Los receptores neuropeptídicos de la sustancia P (NK-1)
se encuentran distribuidos ampliamente en el sistema ner-
vioso mamífero (especialmente cerebro y ganglios medula-
res), el sistema circulatorio y tejidos periféricos (espe-
cialmente el duodeno y yeyuno) y están involucrados en la
20 regulación de un número de diversos procesos biológicos.

Las acciones central y periférica de la sustancia P taqui-
quinina de mamífero se han asociado con numerosos estados
25 inflamatorios incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma
y enfermedad del intestino inflamado, así como la mediación
del reflejo emético y la modulación de trastornos del sis-
tema nervios central (SNC), tales como la enfermedad de

Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), ansiedad (Can. J. Fys., 1997, 75, 612-621) y depresión (Science, 1998, 281, 1640-1645).

Las evidencias de la utilidad de los antagonistas del receptor de taquiquinina contra el dolor, cefalea, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación del síndrome de abstinencia de la morfina, cambios cardiovasculares, edema, tal como edema causado por lesión térmica, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, asma/ hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias, incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares, se presentan en "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Farmacol., 13, 23-93, 1993.

Además, los antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 están siendo desarrollados para el tratamiento de un número de trastornos fisiológicos asociados con un exceso o desequilibrio de taquiquinina, en concreto de sustancia P. Ejemplos de estados en los que se ha implicado la sustancia P incluyen trastornos del sistema nervioso central, tales como ansiedad, depresión y psicosis (WO 95/16679, WO 95/18124 and WO 95/23798).

Los antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 también son útiles para el tratamiento de la cinetosis y para el tratamiento del vómito inducido.

Además, en The New England Journal of Medicine, Vol. 340,

No. 3 190-195; 1999, se ha descrito la reducción de emesis inducida por cisplatina por un antagonista selectivo del receptor de neuroquinina-1.

Además, la US 5.972.938 describe un método para el
5 tratamiento de un trastorno psicoimmunológico o psicósomático mediante la administración de un antagonista de receptor de taquiquinina, tal como el receptor de NK-1.

Los objetos de la presente invención son los compuestos de la fórmula I y las sales derivadas farmacéuticamente
10 aceptables, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, los medicamentos que los contengan y su elaboración, así como el uso de los compuestos mencionados anteriormente en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos de la clase refe-
15 rida al principio o en la elaboración de los medicamentos correspondientes.

Las indicaciones que más se prefieren de acuerdo con la presente invención son aquéllas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o
20 prevención de ciertos trastornos depresivos o emesis, por la administración de antagonistas de receptores de NK-1. Un episodio depresivo grande se ha definido como un período de al menos dos semanas durante las cuales, durante la mayor parte del día o casi durante todo el día, se experimenta un
25 estado depresivo o la pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican indepen-

dientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. En la forma en la que se ha empleado aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo con una cadena lineal o ramificada de 1-7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo y similares.

Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior" denota un grupo en el que los residuos alquilo son como se han definido anteriormente, los cuales están unidos mediante un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, fluoro y bromo.

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y similares.

Los ejemplares preferidos son compuestos, en los que X es $-C(O)N(R^{4''})-$, en donde $R^{4''}$ es metilo, y R^5 es piperazini-
lo, substituído opcionalmente por uno o dos grupos metilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-
pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluoro-metil-bencil)-
metil-amida,
ácido (3R,5S)-4-(2-bromo-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-

- 1-il)-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis trifluorometil-bencil)-metil-amida,
5 ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis trifluorometil-bencil)-metil-amida,
ácido (3R,5S)-4-(2-cloro-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
10 ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
15 ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
ácido 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
20 ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-5-carboxílico-(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-metil-amida,
25 ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-

- pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil) -
metil-amida,
ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il) -
pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil) -
5 metil-amida,
ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-fluoro-
fenil)-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluoro-metil-
bencil)-metil-amida,
ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-
10 carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-
il)-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil) -
metil-amida,
ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluoro-2-
15 metil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluoro-
metil-bencil)-metil-amida,
ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimi-
dina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
amida,
20 ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimi-
dina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
amida,
ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-
il-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil) -
25 metil-amida,
ácido 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carbo-
xílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-

il)-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y

ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida.

Otros compuestos que también son preferidos son aquellos en los que X es $-C(O)N(R^{4''})-$, en donde R^4 es metilo y R^5 es morfolinilo u $-O(CH_2)_2$ -morfolinilo .

Ejemplos de dichos compuestos son:

- 10 ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida, ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida, ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
- 15 ácido 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida, ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
- 20 ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida, ácido 2-morfolin-4-il-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y
- 25 ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida.

Otros compuestos preferidos son compuestos en los que

-10-

X es $-C(O)N(R^{4''})-$, $R^{4''}$ es metilo y R^5 es $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ ó $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$, por ejemplo los siguientes compuestos:

- ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etil-amino)-
 5 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida
 ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
 ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoxi)-
 10 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
 ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida ó
 ácido 2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida.
 15

Se prefieren otros compuestos, en los que X es $N(R^{4''})C(O)-$, $R^{4''}$ es metilo y R^5 es morfolinilo ó piperazini-
 lo, substituído opcionalmente por alquilo inferior, por ejemplo los siguientes compuestos:

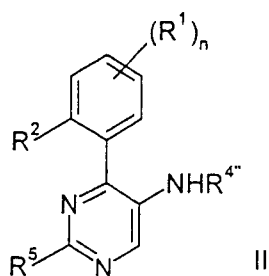
- 20 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-isobutiramida y
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-isobutiramida.

- Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales
 25 farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por métodos conocidos en el campo, por ejemplo, por los procesos descritos a continuación, los cuales comprenden

a) la reacción de un compuesto de fórmula

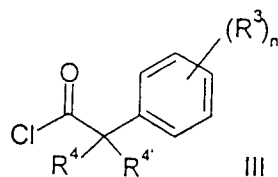
-11-

5



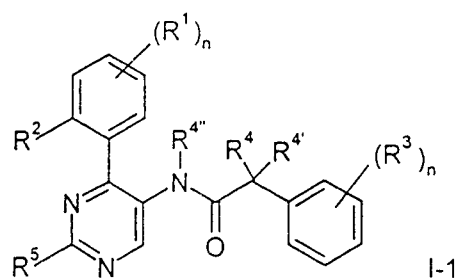
con un compuesto de fórmula

10



para dar un compuesto de fórmula

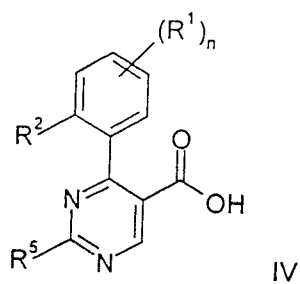
15



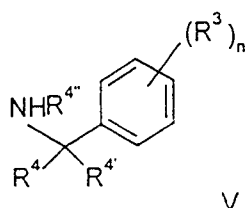
en donde R^1 - R^5 y n tienen los significados dados anteriormente, ó

b) la reacción de un compuesto de fórmula

25

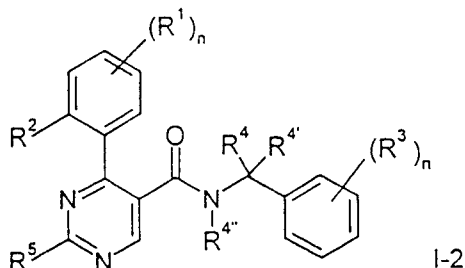


con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula

5



10 en donde R^1 - R^5 y n tienen los significados dados anteriormente, ó

c) la modificación de uno o más substituyentes R^1 - R^5 dentro de las definiciones dadas anteriormente, y si se desea, la conversión del compuesto obtenido en una sal de
15 adición ácida farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la variante a) del proceso, a una mezcla de un compuesto de fórmula II, por ejemplo metil-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-3-il]amina, y un compuesto de fórmula III, por ejemplo cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metilpropionilo en diclorometano, se añade DIPEA (N-etildiisopropil-amina) y la mezcla se agita a temperaturas entre 35-40°C. El compuesto deseado con fórmula I-1 se obtiene con buen rendimiento tras su purificación.

25 La variante b) del proceso describe la reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V para dar un compuesto de fórmula I-2. La reacción se lleva a cabo de forma convencional, por ejemplo en un solvente, tal

como diclorometano en presencia de trietilamina, EDCI (hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) y HOBT (1-hidroxibenzotriazol). La mezcla se agita durante 12 horas a 20°C.

5 La formación de la sal se realiza a temperatura ambiente de acuerdo con métodos que son conocidos por sí mismos y que resultan familiares a cualquier experto en el campo. Entran en consideración no sólo sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos.

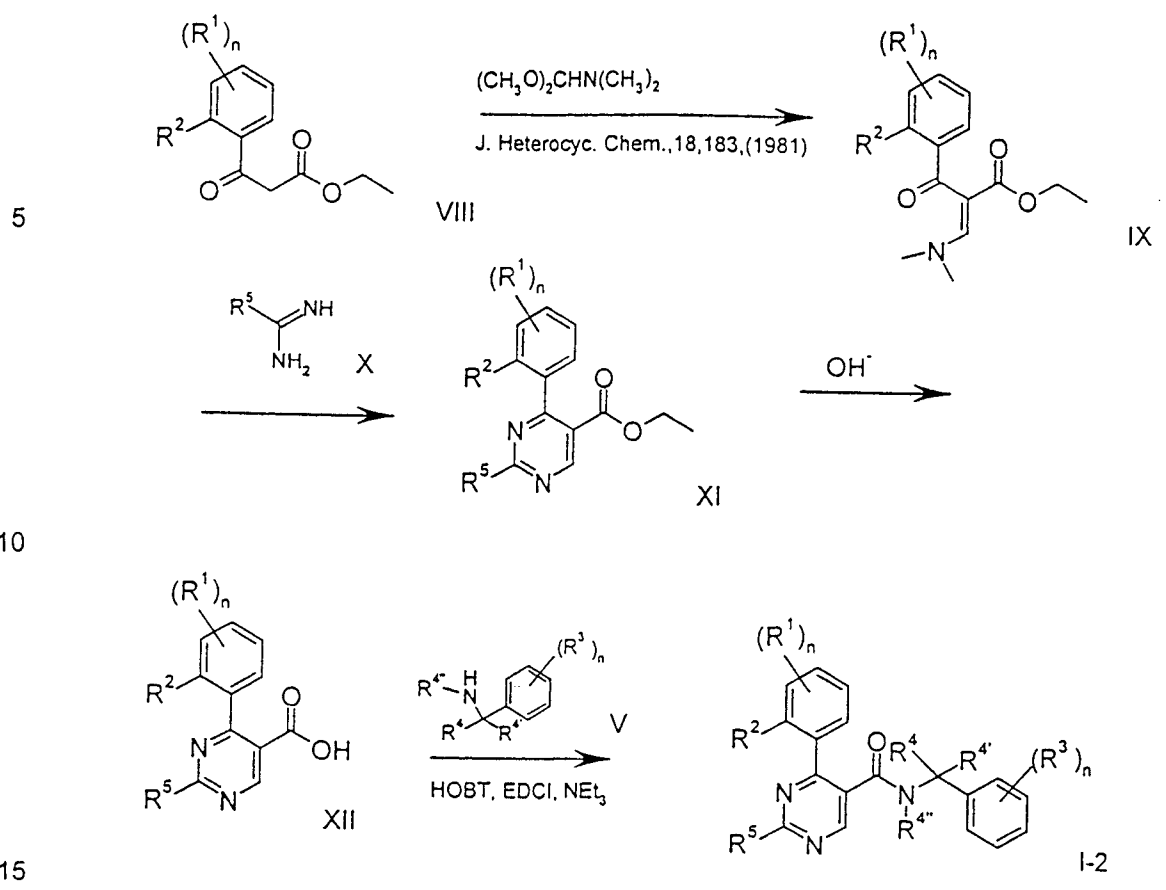
10 Hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, *p*-toluensulfonatos y similares son ejemplos de dichas sales.

Los siguientes esquemas 1-6 describen en más detalle los procesos para llevar a cabo la preparación de compuestos de fórmula I. Los materiales de partida de las fórmulas V, VIII, X, XIV y XVIII son compuestos conocidos y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en el campo.

En los esquemas se han empleado las siguientes abreviaciones:

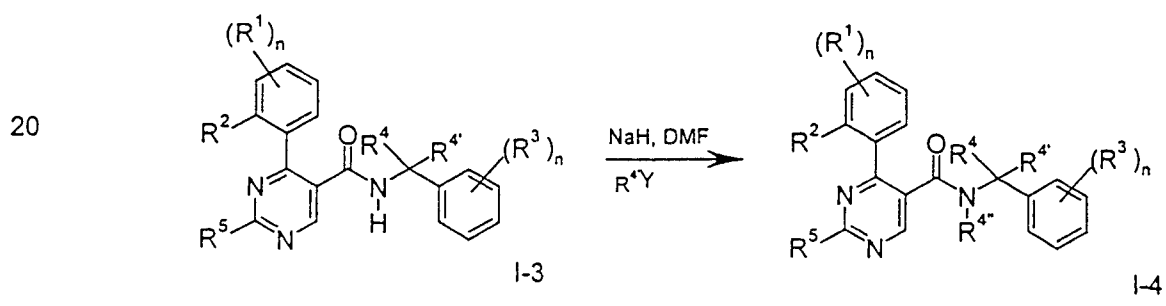
20	THF	tetrahidrofurano
	DIPEA	N-etildiisopropil-amina
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	EDCI	hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
25	m-CPBA	ácido m-cloroperbenzóico
	DPPA	difenilfosforilazida
	DMF	dimetilformamida
	NEt ₃	triethylamina

Esquema 1



Los substituyentes se han definido anteriormente.

Esquema 2

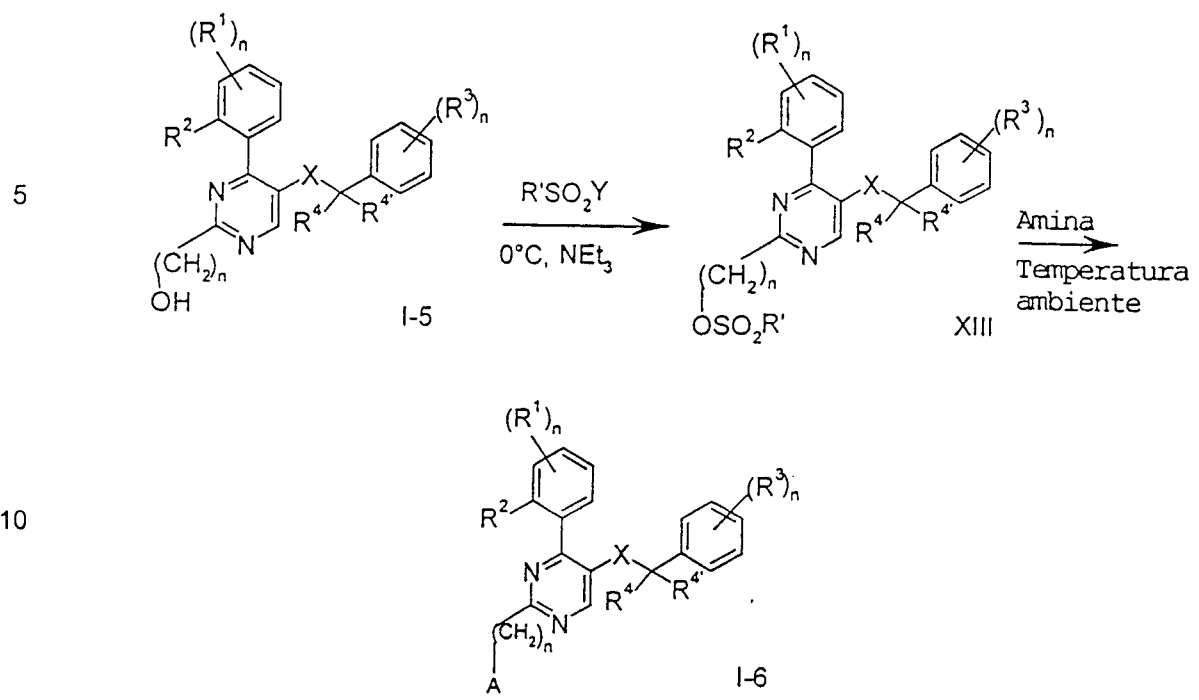


Y= halógeno

$R^{4''}$ = alquilo inferior

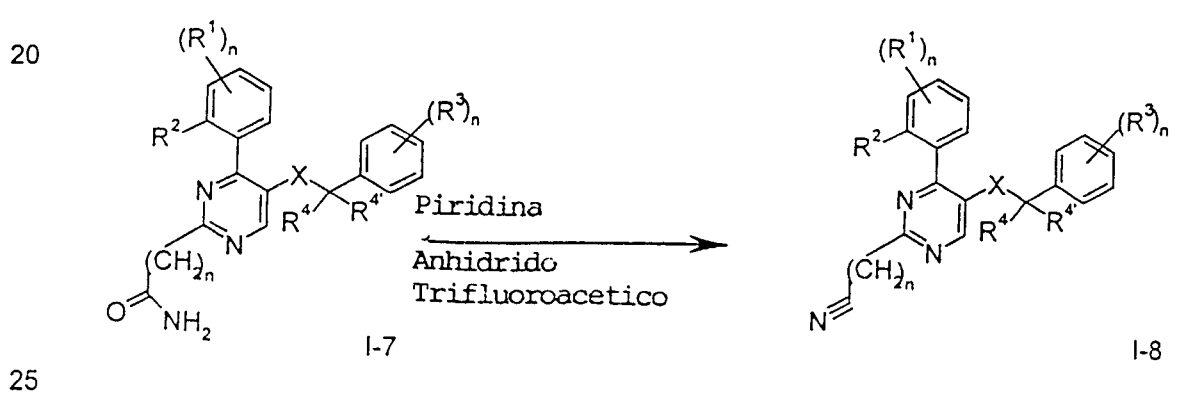
Los substituyentes se han definido anteriormente.

Esquema 3



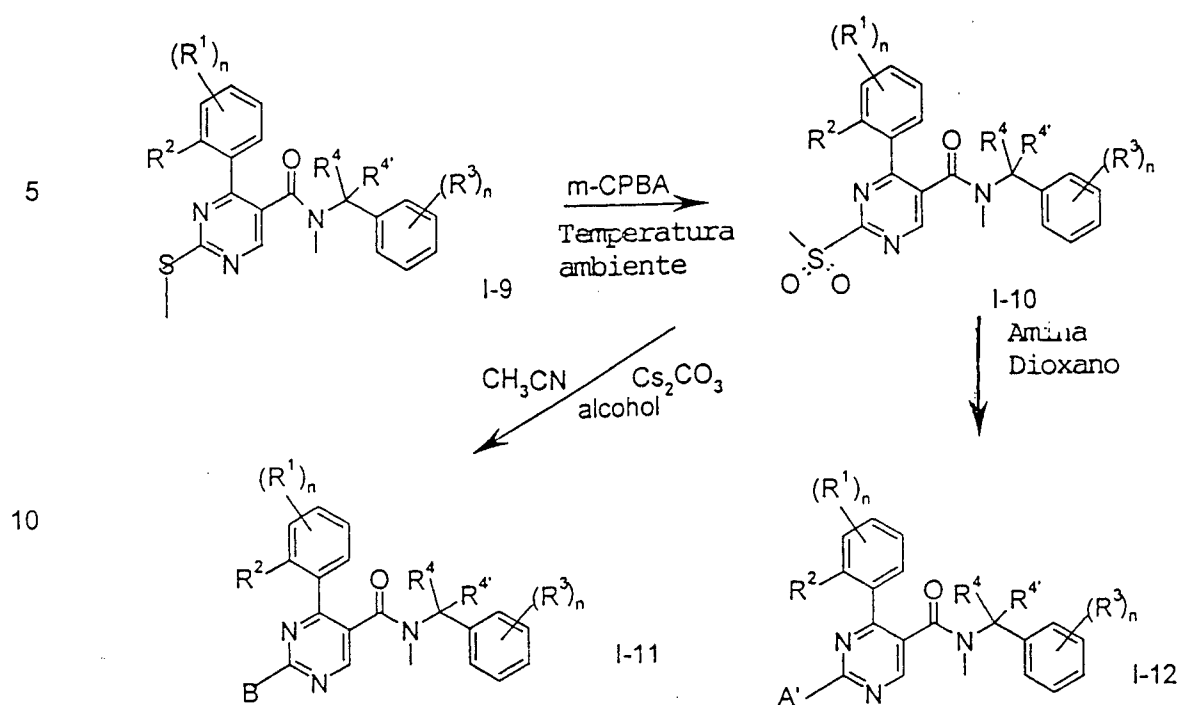
15 R' es alquilo inferior e Y es halógeno. A es un grupo amina tal como $-N(R_4)_2$, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo ó imidazolilo. Los substituyentes restantes se han definido anteriormente.

Esquema 4



La definición de los substituyentes se ha dado anteriormente.

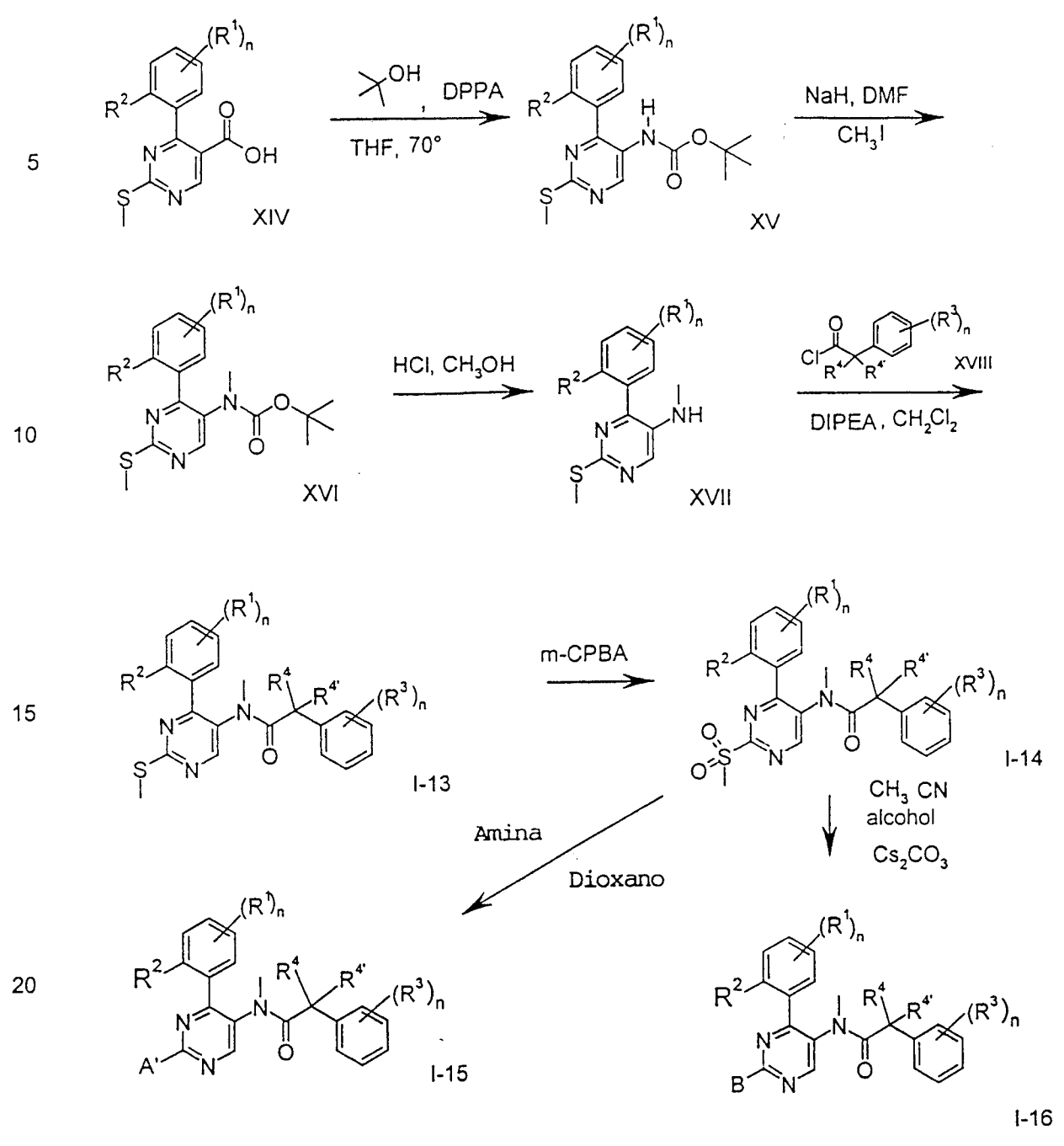
Esquema 5



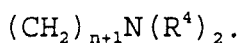
15 Este tipo de reacción se describe en Bioorg. & Med. Chem., Vol.5, No 2, pp437-444, 1997

$\text{R}^1\text{-R}^4$ y n tienen los significados dados anteriormente,
 B es alcoxilo inferior, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{n+1}$ -
 morfolinilo ó $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinilo y A' es un grupo amina
 20 tal como $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, piperazinilo, substituído opcionalmente,
 morfolinilo, piperidinilo, imidazolilo, bencilamina ó $-\text{NH}-$
 $(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$.

Esquema 6



R^1-R^4 y n tienen los significados dados anteriormente,
 25 B es alcoxilo inferior, $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{n+1}$ -
 morfolinilo ó $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinilo y A' es un grupo amina
 tal como $-N(R^4)_2$, piperazinilo, substituído opcionalmente,
 morfolinilo, piperidinilo, imidazolilo, bencilamina ó $-NH-$



Como se ha mencionado al principio, los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables, poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha hallado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P).

La afinidad de los compuestos del test por el receptor NK₁ se evaluó con receptores NK₁ humanos en células CHO infectadas con el receptor NK₁ humano (usando el sistema de expresión del virus Semliki) y sustancia P radiomarcada con [³H] (concentración final 0,6 nM). Los ensayos de unión se realizaron en tampón HEPES (50 mM, pH 7,4) con BSA (0,04%), leupeptina (8 µg/ ml), MnCl₂ (3mM) y fosforamidón (2 µM). Los ensayos de unión consistieron en 250 µl de suspensión de membrana (1,25x10⁵ células/ tubo de ensayo), 0,125 µl de tampón de agente de desplazamiento y 125 µl de sustancia P [³H]. Las curvas de desplazamiento se determinaron con al menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual los contenidos de los tubos se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros GF/C previamente humedecidos durante 60 minutos con PEI (0,3%) con 2 lavados de 2 ml cada uno con tampón HEPES (50 mM, pH 7,4). La radioactividad retenida en los filtros se midió por conteo de centelleo. Todos los ensayos se realizaron por triplicado en al menos dos experimentos por separado.

La afinidad por el receptor NK-1, dada como pK_i, se

encuentra entre 9,00-9,20 para los compuestos preferidos.
Ejemplos de dichos compuestos son los siguientes:

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida	8,45
Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida	8,11
Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida	8,76
Ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida	9,14
Ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida	8,54

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales de adición ácida farmacéuticamente utilizables, se pueden usar como medicamentos, p.e. en forma de preparaciones farmacéu-
5 ticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, p.e. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración,
10 sin embargo, se puede realizar rectalmente, p.e., en forma de supositorios, o parenteralmente, p.e. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición

ácida farmacéuticamente aceptables se pueden preparar con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Lactosa, almidón de maíz o derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc, se pueden usar como dichos excipientes, p.e. para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son p.e. aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

Excipientes adecuados para la elaboración de soluciones y jarabes son p.e., agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Excipientes adecuados para soluciones inyectables son p.e., agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Excipientes adecuados para supositorios son p.e. aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para la variación de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Éstas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y podría, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales

de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, sería apropiada una dosis diaria de entre 10 y 1000 mg por persona de un compuesto de la fórmula general I, aunque el citado límite superior se puede superar cuando sea necesario.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Ejemplo 1

10 Ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida

a) Ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida

A una solución de 0,50 g (2,33 mmol) de ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico, 0,65 ml (4,47 mmol) de trietilamina, 0,44 g (2,33 mmol) de 1-hidroxi-benzotriazol y 0,44 g (2,33 mmol) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 40 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 0,68 g (2,8 mmol) de 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂, se lavó con 50 ml de HCl 0,5 N y 50 ml de H₂O. Las capas acuosas se reextrañeron con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo) obteniéndose 0,80 g (78%) de ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. 188,5-

189,5°.

b) Ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,67 g (1,52 mmol) de ácido metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida en 10 ml de de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,08 g (1,98 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Tras la adición de 0,15 ml (2,4 mmol) de yoduro de metilo a 0°, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre 50 ml de H₂O, 50 ml de salmuera y 50 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo/hexano 4:1), obteniéndose 0,50 g (72%) de ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (EI): 453 (M⁺).

20

Ejemplo 2

Ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a), a partir de ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico y 3,5-diclorobencilamina, se obtuvo ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico 3,5-dicloro-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. 194-195°, el cual se metiló como se describe en el Ejemplo 1 b), obteniéndose ácido 2-metil-4-

25

fenilpirimidin-5-carboxílico (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (EI): 385 (M').

Ejemplo 3

Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

5 (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

a) Ácido 2-(2-bromo-benzoil)-3-dimetilamino-acrílico etil éster

A una solución de 25,9 g (95,5 mmol) de ácido 3-(2-bromo-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster en 200 ml de to-
lúeno, se añadieron durante 1 hora 18,21 g (152 mmol) de
10 N,N-dimetilformamida-dimetilacetal disueltos en 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 100°. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 40:1), obteniéndose 25 g
15 (80%) de ácido 2-(2-bromo-benzoil)-3-dimetilamino-acrílico etil éster en forma de sólido de color marrón claro.

b) Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico etil éster

A una solución recién preparada de etanolato sódico
20 (preparada a partir de 0,77 g (33,7 mmol) de Na en 100 ml de etanol), se añadieron 3,18 g (33,7 mmol) de acetamidinhidrocloruro. Tras 10 minutos, se añadió una solución de 10,0 g (30,6 mmol) de ácido 2-(2-bromo-benzoil)-3-dimetilamino-acrílico etil éster en 120 ml de etanol y la
25 mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 80°. El solvente se evaporó, el residuo se distribuyó entre 100 ml de H₂O y 100 ml de CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se

secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1), obteniéndose 8,3 g (84%) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico etil éster en forma de aceite de color marrón claro.

c) Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

A una solución de 8,3 g (25,8 mmol) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico etil éster en 10 ml de etanol, se añadieron 1,55 g (38,6 mmol) de NaOH en 20 ml de H_2O . Tras agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con 100 ml de dietiléter. El pH de la fase acuosa se ajustó a 1 con HCl al 25% y entonces se extrajo dos veces con 200 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron, obteniéndose 7,0 g (92%) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico en forma de espuma de color amarillo claro.

d) Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,5 g (1,71 mmol) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico, 0,47 ml (3,41 mmol) de trietilamina, 0,26 g (1,71 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 0,32 g (1,71 mmol) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 40 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,52 g (2,0 mmol) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con 50 ml de HCl 0,5N y 50ml de H_2O . Las ca-

pas acuosas se reextrajeron con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo), obteniéndose 0,7 g (77%) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 121,5-122,5°.

Ejemplo 4

Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

10 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida

A una solución de 0,5 g (1,71 mmol) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico, 0,47 ml (3,41 mmol) de trietilamina, 0,26 g (1,71 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 0,32 g (1,71 mmol) de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 40 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,49 g (2,05 mmol) de 3,5-bis-trifluorometilbencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con 50 ml de HCl 0,5N y 50 ml de H_2O .
20 Las capas acuosas se reextrajeron con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) obteniéndose 0,4 g (45%) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico 3,5-bis-tri-
25 fluorometil-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. 137,5-138,5°.

Ejemplo 5

Ácido 2,4-difenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a), a partir de ácido 2,4-difenil-pirimidin-5-carboxílico y 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, se obtuvo ácido 2,4-difenil-pirimidin-5-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. > 220°, el cual se metiló como se describe en el Ejemplo 1 b), obteniéndose ácido 2,4-difenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 516,2 (M+H⁺).

Ejemplo 6

Ácido 2,4-difenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a), a partir de ácido 2,4-difenil-pirimidin-5-carboxílico y 3,5-dicloro-bencilamina, se obtuvo ácido 2,4-difenil-pirimidin-5-carboxílico 3,5-bis-cloro-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. > 220°, el cual se metiló como se describe en el Ejemplo 1 b), obteniéndose ácido 2,4-difenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-diclorobencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 448 (M+H⁺).

Ejemplo 7

Ácido 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a), a partir de ácido 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico y

3,5-diclorobencilamina, se obtuvo ácido 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico 3,5-dicloro-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. 183°, el cual se metiló como se describe en el Ejemplo 1 b), obteniéndose ácido 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (EI): 413 (M⁺).

El ácido 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3b), partiendo de ácido 2-benzoil-3-dimetilamino-acrílico etil éster e hidrocloreuro de butiramidina, y tras llevar a cabo la saponificación como se describe en el Ejemplo 3c), se obtuvo ácido 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico.

Ejemplo 8

Ácido 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a), a partir de ácido 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico y ácido 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina-4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. 194°-195°, el cual se metiló como se describe en el Ejemplo 1 b), obteniéndose ácido 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 482,3 (M+H⁺).

Ejemplo 9

Ácido 4-fenil-2-piridin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 d), a
5 partir de ácido 4-fenil-2-piridin-4-il-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina se obtuvo ácido 4-fenil-2-piridin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 143°-144°. El ácido 4-fenil-
10 2-piridin-4-il-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 3 b), a partir de ácido 2-benzoil-3-dimetilamino-acrílico etil éster e hidrocloruro de isonicotinamidina, seguido por saponificación como se describe en el Ejemplo 3c), se obtuvo
15 ácido 4-fenil-2-piridin-4-il-pirimidin-5-carboxílico.

Ejemplo 10

Ácido 4-fenil-[2,2']-bipirimidinil-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 d), a
20 partir de ácido 4-fenil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina se obtuvo ácido 4-fenil-[2,2']-bipirimidinil-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 172°-173°.
25

El ácido 4-fenil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 b), a partir de ácido 2-benzoil-3-dimetilamino-acrílico etil éster e hidrocloruro de pirimidin-2-carboxamida, seguido por saponificación como se describe en el ejemplo 3c), se
5 obtuvo ácido 4-fenil-[2,2']bipirimidinil-5-carboxílico.

Ejemplo 11

Ácido 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a), a
10 partir de ácido 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico y 3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamina, se obtuvo ácido 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. 146,7°-146,9°.

15 El ácido 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3a) - 3c), a partir de ácido 3-naftalen-1-il-3-oxo-propiónico etil éster y N,N-dimetilformamida-dimetilacetal, se obtuvo
20 ácido 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico.

Ejemplo 12

Ácido 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

25 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 b), a partir de ácido 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico 3,5-bis-trifluorometilbencilamida y yoduro de metilo, se obtuvo ácido 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-

5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 164,9°-165,2°.

Ejemplo 13

Ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

5 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 d), a partir de ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-
10 carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 140°-141°.

El ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

15 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3a) - 3c), a partir de ácido 3-(2-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster y N,N-dimetilformamida-dimetilacetal, se obtuvo ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico.

Ejemplo 14

20 Ácido 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 3 g (12,18 mmol) de ácido 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico, 3,32 ml (24,36 mmol) de trietilamina, 1,84 g (12,18 mmol) de 1-
25 hidroxibenzotriazol y 2,33 g (12,81 mmol) de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 170 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 3,76 g (14,62 mmol) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina. La mezcla de reacción

se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con 100 ml de HCl 0,5N y 100 ml de H_2O . Las capas acuosas se reextrajeron con 100 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se
5 filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /etilacetato) obteniéndose 4,15 g (67%) de ácido 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 119,1-119,8°.

10

Ejemplo 15

Ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

A una solución de 4,15 g (85,5 mmol) de ácido 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 170 ml de CH_2Cl_2 , se
15 añadieron 5,27 g (21,4 mmol) de ácido 3-cloroperbenzónico (70%) a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de 150 ml de una solución saturada de NaHCO_3 , las capas se separaron, la fase
20 orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /metanol 40:1), obteniéndose 4,20 g (95%) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida en
25 forma de sólido incoloro, MS (EI): 517 (M^+).

Ejemplo 16

Ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,5 g (0,97 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,27 ml (2,42 mmol) de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /metanol 9:1), obteniéndose 0,4 g (77%) de ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-fenilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 538,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 17

Ácido 2-bencilamino-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida

A una solución de 0,4 g (0,77 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,21 ml (1,923 mmol) de bencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromato-

grafía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /metanol 40:1) obteniéndose 0,2 g (47%) de ácido 2-bencilamino-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, 117,2-118,1°.

5

Ejemplo 18

Ácido 2-morfolin-4-il-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

A una solución de 0,4 g (0,77 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,17 ml (1,93 mmol) de morfolina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /metanol 40:1), obteniéndose 0,21 g (52%) de ácido 2-morfolin-4-il-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, 168,1-168,4°.

20

Ejemplo 19

Ácido 4-fenil-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida

A una solución de 0,5 g (0,96 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,208 g (2,15 mmol) de piperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del

25

solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ($\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol } 40:1$), obteniéndose 0,42 g (83%) de ácido 4-fenil-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP):524,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 20

10 Ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,5 g (0,96 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,276 g (2,15 mmol) de cis-2,6-dimetil piperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ($\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol } 40:1$), obteniéndose 0,51 g (96%) de ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP):552,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 21

Ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,4 g (0,77 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,211 ml (1,93 mmol) de 2-dimetilaminoetilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH₂Cl₂ y 50 ml de H₂O. La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH 140:10:1), obteniéndose 0,22 g (54%) de ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 109,5-110,3°.

Ejemplo 22

Ácido 4-fenil-2-piperidin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida

A una solución de 0,5 g (0,96 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,183 g (2,15 mmol) de piperidina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH₂Cl₂ y 50 ml de H₂O. La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se fil-

traron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /etilacetato 20:1), obteniéndose 0,48 g (95%) de ácido 4-fenil-2-piperidin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido céreo de color amarillo claro, MS (ISP): 523,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 23

Ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,5 g (0,96 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,28 g (2,15 mmol) de N-(2-hidroxietil)piperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH 6:1), obteniéndose 0,43 g (78%) de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido céreo de color amarillo claro, MS (ISP): 568,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 24

Ácido 2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,5 g (0,96 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,15 g (1,16 mmol) de N-(2-hidroxietil)morfolina y 1,57 g (4,83 mmol) de Cs_2CO_3 . La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1), obteniéndose 0,39 g (68%) de ácido 2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 569,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 25

Ácido 4-fenil-2-(2-piperidin-1-il-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,5 g (0,96 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,15 g (1,16 mmol) de N-(2-hidroxietil)piperidina y 1,57 g (4,83 mmol) de Cs_2CO_3 . La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml

de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 200: 10:1), obteniéndose 0,47 g (85%) de ácido 4-fenil-2-(2-piperidin-1-il-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 567,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 26

10 Ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,5 g (0,96 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,10 g (1,16 mmol) de 2-dimetilamino-etanol y 1,57 g (4,83 mmol) de Cs_2CO_3 . La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110: 10: 1), obteniéndose 0,43 g (82%) de ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 527,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 27

Ácido 2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,5 g (0,96 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,14 ml (1,16 mmol) de 2-dimetilamino-propanol y 1,57 g (4,83 mmol) de Cs_2CO_3 . La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110:10: 1), obteniéndose 0,50 g (95%) de ácido 2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 541,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 28

Ácido 2-metoxi-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida

A una suspensión de 0,4 g (0,77 mmol) de ácido 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 10 ml de metanol, se añadieron 0,10 g (1,93 mmol) de metanolato sódico (95%). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml

de CH_2Cl_2 , las capas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) obteniéndose 0,23 g (63%) de ácido 2-metoxi-4-fenilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 101,2- 102°.

Ejemplo 29

Ácido 2-carbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

10 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 d), a partir de ácido 2-carbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 2-carbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en
15 forma de sólido incoloro, p.f. 161°-163°. El ácido 2-carbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3b), a partir de ácido 2-benzoil-3-dimetilamino-acrílico etil éster e hidrocloruro de malonamidina, seguido por saponificación como se describe en el Ejemplo 3c), se obtuvo ácido 2-carbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico.

Ejemplo 30

Ácido 2-cianometil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida

25 A una solución de 0,50 g (1,01 mmol) de ácido 2-carbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y 0,17 ml de piridina en

10 ml de dioxano, se añadieron 0,15 ml (1,06 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a 50°. La mezcla de reacción se colocó en hielo/H₂O y se extrajo tres veces con 50
5 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 30:1), obteniéndose 0,25 g (51%) de ácido 2-cianometil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en
10 forma de sólido incoloro, p.f. 114-116°.

Ejemplo 31

Ácido 2-hidroximetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 d), a
15 partir de ácido 2-hidroximetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 2-hidroximetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (EI): 469 (M⁺). El ácido 2-
20 hidroximetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como la sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 b), a partir de ácido 2-benzoil-3-dimetilamino-acrílico etil éster e hidrocloreuro de 2-hidroxi-acetamidina seguido por saponificación como se describe en el Ejemplo 3c), se obtuvo
25 ácido 2-hidroximetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico.

Ejemplo 32

Ácido 2-dimetilaminometil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

5 a) Ácido metanosulfónico 5-[(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-metil-carbamoyl]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil éster

A una solución de 2,64 g (5,62 mmol) de ácido 2-hidroximetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y 1,17 ml (8,44 mmol) de trietilamina en 30 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,479 ml (6,19
10 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 0°. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se colocó en una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo 3 veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se
15 purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo 8:1) obteniéndose 2,30 g (74%) de ácido metanosulfónico 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-fenil-pirimidin-2-il-metil éster en forma de aceite viscoso incoloro, MS (ISP): 548,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 b) Ácido 2-dimetilaminometil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,40 g (0,73 mmol) de ácido metanosulfónico 5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-carbamoyl]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil éster en 5 ml de CH_2Cl_2 ,
25 se añadió 1 ml de una solución 5,6 mmol de dimetilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se colocó en H_2O y se extrajo tres veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas com-

binadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) obteniéndose 0,33 g (90%) de ácido 2-dimetilaminometil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 497,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 33

Ácido 2-morfolin-4-ilmetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

10 A una solución de 0,40 g (0,73 mmol) de ácido metanosulfónico 5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-carbamoyl]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil éster en 5 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,095 ml (1,10 mmol) de morfolina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de se colocó en H_2O y se extrajo tres veces
15 con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1), obteniéndose 0,33 g (88%) de ácido 2-morfolin-4-ilmetil-4-fenil-
20 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido céreo de color amarillo claro, MS (ISP): 539,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 34

Ácido 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida
25

A una solución de 0,40 g (0,73 mmol) de ácido metanosulfónico 5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-carbamoyl]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil éster en 5 ml de CH_2Cl_2 ,

se añadieron 0,12 ml (1,1 mmol) de N-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y entonces se colocó en H₂O y se extrajo tres veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 10:1), obteniéndose 0,31 g (77%) de ácido 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido céreo de color amarillo claro, MS (ISP): 552,2 (M+H⁺).

Ejemplo 35

Ácido 4-fenil-2-piperidin-1-ilmetil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

A una solución de 0,40 g (0,73 mmol) de ácido metanosulfónico 5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-carbamoyl]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil éster en 5 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 0,11 ml (1,1 mmol) de piperidina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y entonces se colocó en H₂O y se extrajo tres veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 10:1), obteniéndose 0,32 g (81%) de ácido 4-fenil-2-piperidin-1-ilmetil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido céreo de color amarillo claro, MS (ISP): 537,2 (M+H⁺).

Ejemplo 36

Ácido 2-imidazol-1-ilmetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

A una solución de 0,40 g (0,73 mmol) de ácido metano-
5 sulfónico 5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-carba-
moil]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil éster y 0,04 g (0,80
mmol) de etanolato sódico en 15 ml de N,N-dimetilformamida,
se añadieron 0,59 g (0,88 mmol) de imidazol. La mezcla de
reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente.
10 La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se distribuyó
entre H₂O y CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo dos veces con
50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron
(MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purifi-
có por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 10:1), obteniéndose
15 0,24 g (63%) de ácido 2-imidazol-1-ilmetil-4-fenil-
pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
metil-amida en forma de sólido de color amarillo claro, MS
(ISP): 520,2 (M+H⁺).

Ejemplo 37

20 Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-
carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida
a) Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-
carboxílico etil éster

A una suspensión de 3,81 g (46,54 mmol) de acetato de
25 sodio y 6,47 g (23,27 mmol) de sulfato de S-metilisotiourea
en 100 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió una solución
de 6,90 g (21,15 mmol) de ácido 2-(2-bromo-benzoil)-3-
dimetilamino-acrílico etil éster en 20 ml de N,N-

dimetilformamida y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a 90°. El solvente se evaporó y el residuo se distribuyó entre 100 ml de CH₂Cl₂ y 100 ml de H₂O. La fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de CH₂Cl₂.

5 Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂), obteniéndose 5,20 g (69%) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico etil éster en forma de aceite de color verde claro.

10 b) Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico

A una solución de 5,10 g (14,4 mmol) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico etil éster en 10 ml de etanol, se añadieron 10 ml de una solución 2N de NaOH. Tras agitación durante 1 hora, se añadieron 50 ml de H₂O y 50 ml de CH₂Cl₂ a la solución amarillenta. El pH de la fase acuosa se ajustó a 1 con HCl 25%, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron obteniéndose 4,60 g (98%) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico en forma de sólido de color blanco.

c) Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

25 A una solución de 2 g (6,15 mmol) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico, 1,71 ml (12,3 mmol) de trietilamina, 0,94 g (6,15 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 1,17 g (6,15 mmol) de N-(3-

dimetilaminopropil)-N'etilcarbodiimida en 70 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 1,63 g (6,34 mmol) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con 50 ml de HCl 0,5N y 50ml de H_2O . Las capas acuosas se reextrajeron con 75 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) obteniéndose 3,0 g (86%) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 566, 564 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 38

Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metanosulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a partir de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y ácido 3-cloroperbenzónico, se obtuvo ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metanosulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 598, 596 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 39

Ácido 2-amino-4-(2-bromo-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

A una solución de 0,42 g (0,7 mmol) de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 30 ml de N,N-

dimetilformamida se introdujo un flujo de NH_3 durante 10 minutos. La solución de reacción se agitó durante 4 horas. El solvente se evaporó y el residuo se distribuyó entre 20 ml de CH_2Cl_2 y 20 ml de H_2O . La fase acuosa se extrajo dos veces con 30 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 140:10:1), obteniéndose 0,29 g (77%) de ácido 2-amino-4-(2-bromo-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 535,1, 533,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 40

Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a partir de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 618,1, 616,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual, obteniéndose ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:1), p.f. 179-180°.

Ejemplo 41

Ácido (3R,5S)-4-(2-bromo-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

- 5 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 20, a partir de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y cis-2,6-dimetil-piperazina, se obtuvo ácido (3R,5S)-4-(2-bromo-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-
- 10 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 632,0, 630,0 (M+H⁺).

Ejemplo 42

- Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-
- 15 carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

- De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a partir de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y Piperazina, se obtuvo ácido 4-(2-bromo-
- 20 fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 603,9, 601,9 (M+H⁺).

Ejemplo 43

- Ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-
- 25 carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

- De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-

metil-amida y morfolina, se obtuvo ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 605, 603 (M+H⁺).

5

Ejemplo 44

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 c), a partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 519 (M⁺).

15

El ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 a), b), a partir de ácido 2-(2-cloro-benzoil)-3-dimetilamino-acrílico etil éster y sulfato de S-metilisotiourea seguido por saponificación, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico en forma de espuma de color blanco.

Ejemplo 45

25

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metanosulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-

pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-
metil-amida y ácido 3-cloroperbenzónico, se obtuvo ácido 4-
(2-cloro-fenil)-2-metanosulfonil-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida en forma de es-
5 puma de color blanco, MS (ISP): 552,0 (M+H⁺).

Ejemplo 46

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-piri-
midina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
amida

10 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a
partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-
pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-me-
til-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-
fenil)-2-(4-metil-piperazina-1-il)-pirimidin-5-carboxílico
15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de es-
puma de color blanco, MS (ISP): 572,1 (M+H⁺), la cual se
trató con ácido fumárico del modo usual, obteniéndose ácido
4-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-
carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fu-
20 marato (1:1), p.f. 174,8-175,8°.

Ejemplo 47

Ácido (3R,5S)-4-(2-cloro-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-
il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-metil-amida

25 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 20, a
partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-
pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-
metil-amida y cis-2,6-dimetilpiperazina, se obtuvo ácido

(3R,5S)-4-(2-cloro-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 586,1 (M+H⁺).

5

Ejemplo 48

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y piperazina, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 558,2 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual, obteniéndose ácido 4-(2-clorofenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:1), p.f.123-126°.

10

15

Ejemplo 49

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

20

25

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y morfolina, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 559,1 (M+H⁺).

Ejemplo 50

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

5 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 21, a partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y 2-dimetilaminoetilamina, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida en
10 forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 560,2 (M+H⁺).

Ejemplo 51

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
15 amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 24, a partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y N-(2-hidroxi-etil)morfolina se obtuvo ácido 4-
20 (2-cloro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 603,0 (M+H⁺).

Ejemplo 52

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-
25 5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 26, a partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-

metil-amida y 2-dimetilamino-etanol se obtuvo ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 561,2 (M+H⁺).

5

Ejemplo 53

Ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 27, a partir de ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y 2-dimetilamino-propanol, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 575,1 (M+H⁺).

15

Ejemplo 54

Ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 c), a partir de ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 499 (M⁺).

25

El ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como la sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 a),

b), a partir de ácido 2-(2-metil-benzoil)-3-dimetilamino-acrílico etil éster y sulfato de S-metilisotiourea seguido por saponificación, se obtuvo ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico en forma de espuma de color
5 blanco.

Ejemplo 55

Ácido 2-metilsulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a
10 partir de ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida y ácido 3-cloroperbenzónico, se obtuvo ácido 2-metilsulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS
15 (ISP):532,1 (M+H⁺).

Ejemplo 56

Ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a
20 partir de ácido 2-metilsulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 552,1 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumá-
25 rico de la forma usual, obteniéndose ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:1),

p.f.151,5- 152,5°.

Ejemplo 57

Ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-
pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
5 metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 20, a
partir de ácido 2-metilsulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-
carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida y
cis-2,6-dimetilpiperazina, se obtuvo ácido (3R,5S)-2-(3,5-
10 dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de es-
puma de color blanco, MS (ISP): 566,3 (M+H⁺), la cual se
trató con ácido fumárico del modo usual, obteniéndose ácido
(3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-
15 5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida
fumarato (1:0,5), p.f. 203,5-204,5°.

Ejemplo 58

Ácido 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida

20 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a
partir de ácido 2-metilsulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-
carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y
piperazina, se obtuvo ácido 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-
pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-me-
25 til-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP):
538,3 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la for-
ma usual, obteniéndose ácido 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-
pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-

-57-

metil-amida fumarato (1:1), p.f. 149,5-151,5°.

Ejemplo 59

Ácido 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

5 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 2-metilsulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida y morfolina, se obtuvo ácido 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
10 metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 538 (M⁺).

Ejemplo 60

Ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

15 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 26, a partir de ácido 2-metilsulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y 2-dimetilamino-etanol, se obtuvo ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-o-tolilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluoro-
20 metil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 541,2 (M+H⁺).

Ejemplo 61

Ácido 2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

25 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 27, a partir de ácido 2-metilsulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida y 2-dimetilamino-propanol, se obtuvo ácido 2-(3-dimetilamino-

propoxi)-4-o-tolilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 555,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 62

5 Ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 c), a partir de ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfanilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 515 (M^+).

El ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 a), b), a partir de ácido 2-(2-metoxi-benzoil)-3-dimetilamino-acrílico etil éster y sulfato de S-metilisotiourea seguido por saponificación, se obtuvo ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico en forma de espuma de color blanco.

Ejemplo 63

Ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a partir de ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-

amida y ácido 3-cloroperbenzóico, se obtuvo ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 548,1 (M+H⁺).

5

Ejemplo 64

Ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a partir de ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 568,5 (M+H⁺).

15

Ejemplo 65

Ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

20

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 20, a partir de ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y cis-2,6-dimetilpiperazina, se obtuvo ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazina-1-il)-4-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 582,2 (M+H⁺).

25

Ejemplo 66

Ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a partir de ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y piperazina, se obtuvo ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 554,2 (M+H⁺).

Ejemplo 67

Ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y morfolina, se obtuvo ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, p.f. 190,8-192,0°.

Ejemplo 68

Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 c), a partir de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-

metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 503 (M⁺).

Ejemplo 69

Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-
5 carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a partir de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y ácido 3-cloroperbenzóico, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-
10 fenil)-2-metilsulfonilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 535 (M⁺).

Ejemplo 70

Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-
15 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a partir de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-
20 fenil)-2-(4-metil-piperazina-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 555 (M⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual obteniéndose ácido 4-(4-
25 fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:1), p.f. 144,5-145,5°.

Ejemplo 71

Ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

- 5 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 20, a partir de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y cis-2,6-dimetilpiperazina, se obtuvo ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazinal-il)-4-(4-fluoro-fenil)-
- 10 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 570,2 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual, obteniéndose ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)-pirimidin-5-carboxílico
- 15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:0,5), p.f. 220-223°.

Ejemplo 72

Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

- 20 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a partir de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y piperazina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-
- 25 trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 542,2 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual obteniéndose ácido 4-(4-fluorofenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-

bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:1), p.f. 155-158°C.

Ejemplo 73

Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-
5 carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y Morfolina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-
10 fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 543,2 (M+H⁺).

Ejemplo 74

Ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbo-
15 xílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 c), a partir de ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-
20 metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido de color blanco, p.f. 109,5-110°.

El ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:
25

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 a), b), a partir de ácido 2-(2-fluoro-benzoil)-3-dimetilaminoacrílico etil éster y sulfato de S-metilisotiourea seguido

por saponificación, se obtuvo ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico en forma de espuma de color blanco.

Ejemplo 75

5 Ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a partir de ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-
10 amida y ácido 3-cloroperbenzóico, se obtuvo ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfonilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 536,2 (M+H⁺).

Ejemplo 76

15 Ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a partir de ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-
20 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazinal-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 556,1 (M+H⁺).

Ejemplo 77

Ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

5 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 20, a partir de ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y cis-2,6-dimetilpiperazina, se obtuvo ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazina-1-il)-4-(2-fluoro-fenil)-
10 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 570,2 (M+H⁺).

Ejemplo 78

Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-
15 carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a partir de ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y piperazina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-
20 fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 542,2 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual, obteniéndose ácido 4-(2-fluorofenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-
25 bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:1), p.f. 124,8-125,1°.

Ejemplo 79

Ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y morfolina, se obtuvo ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 542 (M⁺).

Ejemplo 80

Ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 c), a partir de ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido de color blanco, MS (EI): 517 (M⁺).

El ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 a), b), a partir de ácido 2-(4-fluoro-2-metil-benzoil)-3-dimetilamino-acrílico etil éster y sulfato de S-metilisotiourea seguido por saponificación, se obtuvo ácido

4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico en forma de espuma de color blanco.

Ejemplo 81

Ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-
5 5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a partir de ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y ácido 3-cloroperbenzóico, se obtuvo ácido 4-
10 (4-fluoro-2-metilfenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 549 (M⁺).

Ejemplo 82

Ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-
15 il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a partir de ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-
20 2-metilfenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 570,2 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual, obteniéndose ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-
25 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida fumarato (1:1), p.f. 185,0-186,5°.

Ejemplo 83

Ácido (3R,5S)-2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

5 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 20, a partir de ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida y cis-2,6-dimetilpiperazina, se obtuvo ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 548,1 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual obteniéndose ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:0,5), p.f. 228-230°.

Ejemplo 84

4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

20 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a partir de ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y piperazina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 556,1 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual obteniéndose ácido 4-(2-

fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:1),
p.f. 143-145°.

Ejemplo 85

5 Ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimi-
dina-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-
amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-
10 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida y morfolina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 557,1 (M+H⁺).

15 Ejemplo 86

Ácido 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carbo-
xílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 c), a partir de ácido 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (EI): 535 (M⁺). El ácido 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 a),
b), a partir de ácido 3-dimetilamino-2-(naftalen-1-

carbonil)-acrílico etil éster y sulfato de S-metilisotiourea seguido por saponificación, se obtuvo ácido 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-ilpirimidin-5-carboxílico en forma de espuma de color blanco.

5 Ejemplo 87

Ácido 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a partir de ácido 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-10 5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y ácido 3-cloroperbenzónico, se obtuvo ácido 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-ilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 568,1 (M+H').

15 Ejemplo 88

Ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a 20 partir de ácido 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilo bencil)-metil-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido de color 25 blanco, p.f. 170,6-170,9°.

Ejemplo 89

Ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

5 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 20, a partir de ácido 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y cis-2,6-dimetilpiperazina, se obtuvo ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazina-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma
10 de espuma de color blanco, MS (ISP): 602,1 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual obteniéndose ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:0,5), p.f. 247-249°.
15

Ejemplo 90

Ácido 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a
20 partir de ácido 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y piperazina, se obtuvo ácido 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP):
25 574,2 (M+H⁺), la cual se trató con ácido fumárico de la forma usual, obteniéndose ácido 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:1), p.f. 176- 178°.

Ejemplo 91

Ácido 2-morfolin-4-il-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida y morfolina, se obtuvo ácido 2-morfolin-4-il-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 575,1 (M+H⁺).

Ejemplo 92

Ácido 4-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 d), a partir de ácido 4-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amina, se obtuvo ácido 4-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 127°-128°.

El ácido 4-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-5-carboxílico utilizado como material de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 b), a partir de ácido 2-benzoil-3-dimetilamino-acrílico etil éster e hidrocloreuro de 3-amidinopiridina, seguido por saponificación como se describe en el Ejemplo 3c), se obtuvo ácido 4-fenil-2-piridin-3-ilpirimidin-5-carboxílico, MS (EI): 277 (M⁺).

Ejemplo 93

Ácido 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 c), a
5 partir de ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico y (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amina, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco,
10 MS (ISP): 538,1 (M+H⁺).

El ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtuvo del siguiente modo:

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 a),
15 b), a partir de ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-3-dimetilamino-acrílico etil éster y sulfato de S-metilisotiourea seguido por saponificación, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico en forma de espuma de color blanco.

20

Ejemplo 94

Ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a
25 partir de ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida y ácido 3-cloroperbenzónico, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carbo-

xílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 570,1 (M+H⁺).

Ejemplo 95

Ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a partir de ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 590,1 (M+H⁺).

Ejemplo 96

Ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-o trifluorometil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida y morfolina, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 577,0 (M+H⁺).

Ejemplo 97

Ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

- 5 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a partir de ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y piperazina, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico
- 10 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida en forma de espuma de color blanco, MS (ISP): 576,0 (M+H⁺).

Ejemplo 98

Ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

- 15 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 26, a partir de ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y 2-dimetilamino-etanol, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en
- 20 forma de aceite incoloro, MS (ISP): 579,1 (M+H⁺).

Ejemplo 99

Ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

- 25 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 27, a partir de ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-

pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida y 2-dimetilamino-propanol, se obtuvo ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida en
5 forma de aceite incoloro, MS (ISP): 593,1 (M+H⁺).

Ejemplo 100

Ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

10 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 24, a partir de ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida y N-(2-hidroxietil)morfolina se obtuvo ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimi-
15 din-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 621,0 (M+H⁺).

Ejemplo 101

Ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico
20 (3,5-dimetoxi-bencil)-metilamida

A una solución de 3,00 g (11,52 mmol) de ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico en 70 ml de CH₂Cl₂, 3,21 ml (23,05 mmol) de trietilamina, 1,55 g (11,52 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 2,20 g (11,52 mmol) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'etilcarbodiimida,
25 se añadieron 2,29 g (12,68 mmol) de (3,5-dimetoxi-bencil)-metilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂,

se lavó con 100 ml de HCl 0,5N y 100 ml de H₂O. Las capas acuosas se reextrajeron con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose 4,20 g (86%) de ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 424,1 (M+H⁺).

Ejemplo 102

10 Ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)metil-amida

A una solución de 4,00 g (9,44 mmol) de ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida en 100 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 15 5,82 g (23,61 mmol) de ácido 3-cloroperbenzónico (70%) a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de 100 ml de una solución saturada de NaHCO₃, las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó 20 (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 4:1) obteniéndose 2,00 g (46%) de ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida en forma de espuma incolora, MS (ISP): 456,5 (M+H⁺).

25 Ejemplo 103

Ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a

partir de ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida y 1-metilpiperazina se obtuvo ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS (ISP): 476,3 (M+H⁺).

Ejemplo 104

Ácido 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida

10 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metilamida y morfolina, se obtuvo ácido 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida en forma de
15 espuma incolora, MS (ISP): 463,3 (M+H⁺).

Ejemplo 105

Ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 21, a
20 partir de ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metilamida y 2-dimetilaminoetilamina, se obtuvo ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-o-tolilpirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida en forma de aceite de color amarillo
25 claro, MS (ISP): 464,4 (M+H⁺).

llo claro, MS (EI): 391 (M⁺).

Ejemplo 108

Ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)-metilamida

5 A una solución de 3,20 g (8,17 mmol) de ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida en 70 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 3,52 g (20,43 mmol) de ácido 3-cloroperbenzóico (70%) a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de 100 ml de una solución saturada de NaHCO₃, las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 4:1) obteniéndose
10 se 2,55 g (73%) de ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)metil-amida en forma de espuma incolora, MS (EI): 423 (M⁺).

Ejemplo 109

Ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetilbencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, a partir de ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida en
25 forma de espuma incolora, MS (ISP): 444,5 (M+H⁺).

Ejemplo 110

Ácido 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-dimetil-bencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a
5 partir de ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)-metilamida y morfolina, se obtuvo ácido 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida en forma de espuma incolora, MS (EI): 430 (M⁺).

10

Ejemplo 111

Ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetilbencil)-metil-amida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 26, a
partir de ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida y 2-dime-
15 tilaminoetanol se obtuvo ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida en forma de aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 433,5 (M+H⁺).

20

Ejemplo 112

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-isobutiramida

a) Ácido (2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-carbámico terc.-butil éster

25

A una solución de 2,33 g (8,95 mmol) de ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico, 1,25 ml de trietilamina (8,95 mmol) y 1,68 ml (17,9 mmol) de t-butanol en 30 ml de TE, se añadieron 1,97 ml (8,95 mmol) de dife-

nilfosforilazida y la solución resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre CH_2Cl_2 y H_2O . La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo 15:1) obteniéndose 1,95 g (65%) de ácido (2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-carbámico terc.-butil éster en forma de sólido incoloro, MS (TSP): 331 (M^+).

10 b) Ácido metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-yl)-carbámico terc.-butil éster

A una solución de 1,9 g (5,73 mmol) de ácido (2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-carbámico terc.-butil éster en 15 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 15 0,29 g (7,45 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Tras la adición de 0,57 ml (9,17 mmol) de yoduro de metilo a 0° , la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre 75 ml de H_2O , 20 75 ml de salmuera y 75 ml de CH_2Cl_2 . Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 75 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo 15:1), obteniéndose 1,95 g 25 (98%) de ácido metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-carbámico terc.-butil éster en forma de aceite incoloro. MS (TSP): 345 (M^+).

c) Metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-amina

Una solución de 1,95 g (5,64 mmol) de ácido metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il) carbámico terc-butil éster en 30 ml de MeOH/HCl (2N) se agitó a 50° durante 5 3 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 40 ml de NaOH y 40 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por 10 cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 10:1), obteniéndose 1,30 g (94%) de metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-amina en forma de sólido de color blanco, MS (EI):245 (M⁺).

d) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-metil-
15 sulfanil-4-o-tolilpirimidin-5-il)-isobutiramida

A una solución de 1,30 g (5,3 mmol) de metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)amina y 1,36 ml (7,95 mmol) de N-etildiisopropilamina en 15 ml de CH₂Cl₂, se añadió una solución de 1,30 g (5,3 mmol) de cloruro de 2- 20 (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo en 5 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se colocó en 50 ml de una solución de NaOH 0,5N. Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las 25 capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 10:1), obteniéndose 2,30 g (82%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-

metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-isobutiramida en forma de sólido de color blanco, p.f. 124-125°, MS (ISP): 528,2 (M+H⁺).

Ejemplo 113

5 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-isobutiramida

A una solución de 2,20 g (4,17 mmol) de ácido 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en 50 ml de CH₂Cl₂, se
10 añadieron 2,57 g (10,43 mmol) de ácido 3-cloroperbenzónico (70%) a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de 100 ml de una solución saturada de NaHCO₃, las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se se-
15 có (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 10:1), obteniéndose 2,30 g (98%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-isobutiramida en forma de espuma incolora, MS (ISP): 560,2
20 (M+H⁺).

Ejemplo 114

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolilpirimidin-5-il]-isobutiramida

A una solución de 0,5 g (0,89 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metanosulfonil-4-o-tolil-
25 pirimidin-5-il)-N-metil-isobutiramida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,25 ml de (2,23 mmol) de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la

evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110:10:1), obteniéndose 0,37 g (71%) de 2-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-isobutiramida en forma de sólido incoloro, p.f. 149°-151°, MS (ISP): 580,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

Ejemplo 115

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-isobutiramida

A una solución de 0,4 g (0,71 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-isobutiramida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,19 ml de (2,14 mmol) de morfolina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 50 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo) obteniéndose 0,34 g (84%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-il)isobutiramida en forma de sólido incoloro, p.f. 151°-152°, MS (ISP): 567,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 116

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dimetilamino-etil-amino)-4-o-tolilpirimidin-5-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 0,35 g (0,63 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-isobutiramida en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,20 ml (1,88 mmol) de 2-dimetilaminoetilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH₂Cl₂ y 50 ml de H₂O. La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) obteniéndose 0,23 g (64%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-N-metil-isobutiramida en forma de sólido incoloro, p.f. 143°-144°, MS (ISP): 568,3 (M+H⁺).

Ejemplo 117

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 0,4 g (0,71 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-isobutiramida en 15 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,09 ml (0,93 mmol) de 2-dimetilamino-etanol y 1,17 g (3,57 mmol) de Cs₂CO₃. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 40 ml de CH₂Cl₂ y 40 ml de H₂O. La capa acuosa se extrajo con 40 ml de CH₂Cl₂, las

capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110:10:1) obteniéndose 0,36 g (88%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-N-metil-isobutiramida en forma de sólido incoloro, p.f. $140^\circ\text{--}141^\circ$, MS (ISP): 569,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 118

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-4-o-tolilpirimidin-5-il]-isobutiramida

A una solución de 0,4 g (0,71 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-isobutiramida en 15 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,12 g (0,93 mmol) de N-(2-hidroximetil)-morfolina y 1,17 g (3,57 mmol) de Cs_2CO_3 . La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se distribuyó entre 40 ml de CH_2Cl_2 y 40 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo con 40 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110:10:1) obteniéndose 0,35 g (80%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-isobutiramida en forma de espuma incolora, MS(ISP): 611,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo A

Los comprimidos con la siguiente composición se pueden producir de modo convencional:

	<u>mg/comprimido</u>
Substancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato magnésico	1
Peso del comprimido	100

5

Ejemplo B

Las cápsulas de la siguiente composición están elaboradas:

	<u>mg/cápsula</u>
Substancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso del relleno de la cápsula	200

La sustancia activa, lactosa y almidón de maíz se mezclan en primer lugar utilizando un mezclador y después un aparato tritador. La mezcla se devuelve al mezclador, se añade talco y se mezcla todo. Mediante un aparato se rellenan cápsulas de gelatina dura con dicha mezcla.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios con la siguiente composición:

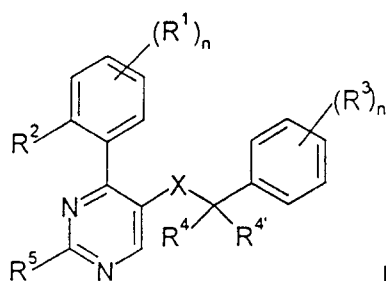
	mg/supositorio
Substancia activa	15
Masa del supositorio	1285
Total	1300

La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla y se enfría a 45°C. Enseguida, la
5 sustancia activa finamente pulverizada se va añadiendo y se
va agitando hasta que se ha dispersado completamente. La
mezcla se deposita en moldes de supositorio del tamaño adecuado, se dejan enfriar, los supositorios se retiran de los
moldes y se empaquetan individualmente en papel de cera o
10 lámina de aluminio.

Reivindicaciones

1. compuestos de la fórmula general

5



en donde

10

 R^1 es hidrógeno ó halógeno;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior ó alcóxido inferior;

R^1 y R^2 pueden ser junto con los dos átomos de carbono del anillo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

15

R^3 es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior ó alcóxido inferior;

$R^4/R^{4'}$ son independientemente uno de otro hidrógeno ó alquilo inferior;

R^5 es alquilo inferior, alcóxido inferior, amino, fenilo, hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, carbamoiloalquilo inferior, piridilo, pirimidilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazinilo, el cual se encuentra substituído opcionalmente por uno o dos grupos alquilo inferior ó por hidroxialquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -morfolinilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidinilo, $-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -imidazolilo, alquilo inferior-sulfanilo, alquilo inferior-sulfonilo, bencilamino, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinilo ó $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, en donde R^4 es hidrógeno ó alqui-

25

lo inferior; y

n es 0-2;

X es $-C(O)N(R^{4''})-$ ó $-N(R^{4''})C(O)-$;

y sales derivadas de una adición ácida farmacéutica-
5 mente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es $-C(O)N(R^{4''})-$, $R^{4''}$ es metilo y R^5 es piperazinilo, substituído opcionalmente por uno o dos grupos metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, el
10 cual es

ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-

pirimidin-5-carboxílico (3,5-bistrifluoro-metil-bencil)-
metil-amida,

ácido (3R,5S)-4-(2-bromo-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-
15 1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-metil-amida,

ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-
carboxílico (3,5-bis trifluorometil-bencil)-metil-amida,

ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pi-
20 rimidina-5-carboxílico (3,5-bis trifluorometil-bencil)-
metil-amida,

ácido (3R,5S)-4-(2-cloro-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-
il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-metil-amida,

25 ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-
carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-
carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

5 ácido 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

10 ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-5-carboxílico-(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-metil-amida,

ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

15 ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

ácido 4-(2-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

20 ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-metil-amida,

ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

25 ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluoro-2-

metil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluoro-
metil-bencil)-metil-amida,

ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimi-
dina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
5 amida,

ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimi-
dina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
amida,

ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-
10 il-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
metil-amida y

ácido 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carbo-
xílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
15 el que X es $-C(O)N(R^{4''})-$, $R^{4''}$ es metilo y R^5 es morfolinilo
o $-O(CH_2)_2$ -morfolinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el
cual es

ácido 4-(2-bromo-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-
20 carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-
carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piri-
midina-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
25 amida,

ácido 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

ácido 4-(2-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-

carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
 ácido 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pi-
 rimidina-5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
 metil-amida y

- 5 ácido 2-morfolin-4-il-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-
 carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
 el que X es $-C(O)N(R^{4''})-$, $R^{4''}$ es metilo y R^5 es-
 $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ ó $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$.

- 10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, el
 cual es

ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etil-amino)-
 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
 metil-amida

- 15 ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-
 5-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
 ácido 4-(2-cloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoxi)-
 pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
 metil-amida,

- 20 ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-
 carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida ó
 ácido 2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-
 carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida.

- 25 8. Un compuesto, en el que X es $-N(R^{4''})C(O)-$, $R^{4''}$ es
 metilo y R^5 es morfolinilo ó piperazinilo, substituído op-
 cionalmente por alquilo inferior.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, el
 cual es

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-isobutiramida y
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-isobutiramida.

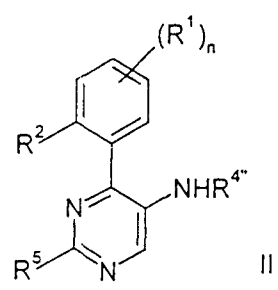
5 10. Un medicamento que contenga uno o más compuestos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y los excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas del receptor de NK-1.

12. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I tal y como se ha definido en la reivindicación 1, el cual comprende

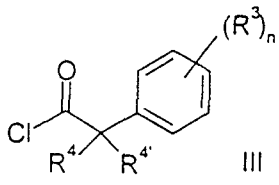
a) la reacción de un compuesto de fórmula

15



20

con un compuesto de fórmula



25

para dar un compuesto de fórmula

-97-

dentro de las definiciones dadas anteriormente, y si se desea, la conversión del compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, siempre que se prepare por un proceso como se ha reivindicado en la reivindicación 12 o por un método equivalente.

14. El uso de un compuesto de la formula I en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para el tratamiento de enfermedades.

15. El uso de un compuesto de fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la elaboración de un medicamento que contenga uno o más compuestos de la fórmula I para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de NK-1.

Se rebusan los folios 103 y 101
correspondientes a la finca para
el archivo temático y a la tarjeta
para el archivo de propietario.
del 202010
JUNIO 27/00

(21) No. SOLICITUD: 00-39590

(51) INT. CL.: A61K 31/505

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 29-05-00

(71) SOLICITANTE: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 99110483.7

(72) INVENTOR/ES: Michael Bös, Guido Galley, Thierry Godel, Torsten Hoffmann, Walter Hunkeler, Patrick Schnider y Heinz Stadler.

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 31-05-99

(33) PAÍS: EPO

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

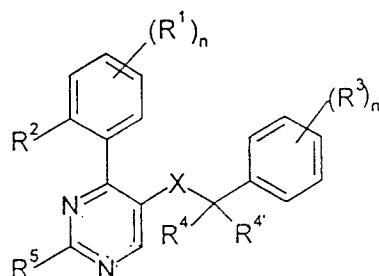
(54) TÍTULO:

"DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIMIDINA".

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Compuestos de la fórmula general



en donde

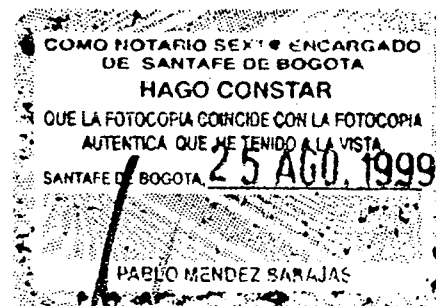
 R^1 es hidrógeno o halógeno; R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior ó alcoilo inferior; R^1 y R^2 pueden ser junto con los dos átomos de carbono del anillo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; R^3 es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior ó alcoilo inferior; R^4/R^4' son independientemente uno de otro hidrógeno ó alquilo inferior;

R^5 es alquilo inferior, alcoilo inferior, amino, fenilo, hidroxi-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, carbamoilo-alquilo inferior, piridilo, pirimidilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazinilo, el cual se encuentra substituido opcionalmente por uno o dos grupos alquilo inferior ó por hidroxi-alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -morfolinilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidinilo, $-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -imidazolilo, alquilo inferior-sulfanilo, alquilo inferior-sulfonilo, bencilamino, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinilo ó $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$, en donde $\text{R}^{4''}$ es hidrógeno ó alquilo inferior; y

 n es 0-2; X es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4''})-$ ó $-\text{N}(\text{R}^{4''})\text{C}(\text{O})-$;

y sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES



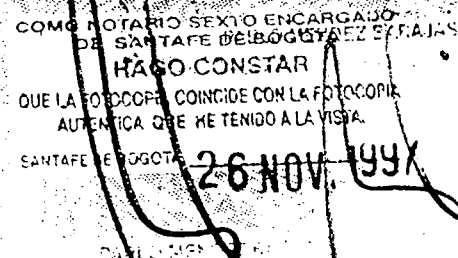
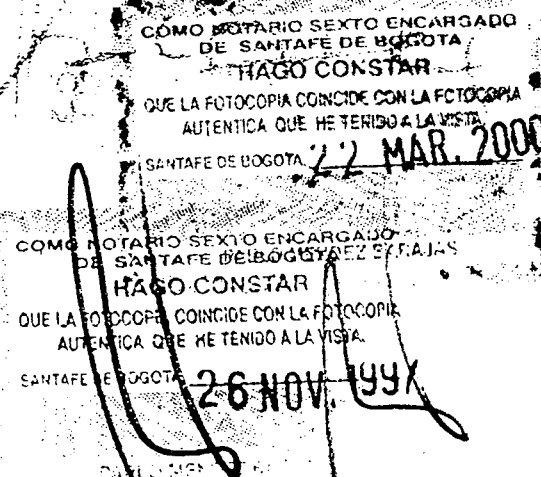
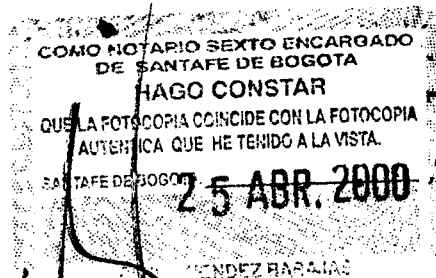
CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma del señor **EDUARDO CALADO NOGUERA**, como traductor e intérprete oficial para los Idiomas INGLES- ESPAÑOL, ESPAÑOL- INGLES, según resolución 541 del 27 de febrero de 1976.

La anterior certificación se expide a solicitud del interesado quien se identificó con cédula de ciudadanía 17.177.588 expedida en Bogotá.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C., a los seis (6) de noviembre de 1997.

Blanca Acosta de García
BLANCA ACOSTA DE GARCIA
Jefe Area de Legalizaciones (e)



República de Colombia



Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL (E) DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA:

Que por Resolución 541 del 27 de febrero de 1976, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLÉS y ESPAÑOL al señor EDUARDO CALADO NOGUERA, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.177.588 expedida en Bogotá.

Que dicha Resolución se encuentra vigente en la fecha.

Se expide la presente certificación a solicitud del interesado.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C., a

14 OCT. 1997

[Firma manuscrita]

ALVARO NAMEN YARGAS

ICM/mmc
TFR.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
25 ABR. 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
26 NOV. 1997
22 MAR. 2000
04 NOV. 1997
PABLO MENDEZ BARAJAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
25 AGO. 1999
PABLO MENDEZ BARAJAS

Mayo 6, 2000
Traducción Oficial No 0256
REF: Hoffmann - La Roche AG

Caso: 20 '380

107
105

OFICINA DE PATENTES EUROPEAS
CERTIFICADO

Por medio del presente documento se certifica que adjunto se encuentra una fiel copia de los registros de Solicitud para Patentes Europeas, tal como se encuentran en los registros originales.

Número de Solicitud: 99110483.7

Lugar: DEN HAAG, DEN

LA HAYA

FECHA: 03 / 04 / 00

PRESIDENTE DE LA OFICINA DE PATENTES EUROPEAS.

Firma: I. L. C. HATTEN - HECKMAN

Osvaldo Calado

108
106

108
106

108
106

108
106

108
106

108
106

108
106

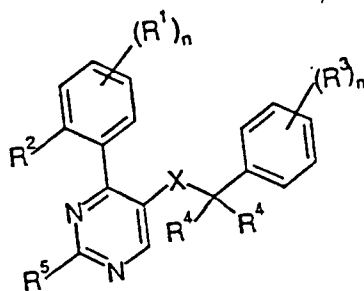
108
106

108
106

LA INVENCIÓN:
E-4-FENILO -PIRRIMIDINA

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la formula general



en la cual

R1 es halógeno;

R2 es hidrógeno, halógeno, bajo alquilo o bajo alcoxi;

R1 y R2 juntos pueden ser CH=CH-CH=CH-;

R3 es halógeno, trifluorometilo, bajo alquilo, bajo alcoxi;

R4 es hidrógeno o bajo alquilo;

R5 es bajo alquilo, bajo alcoxi, amino, fenilo, hidróxi, hidróxi -
bajo alquilo, ciano-bajo alquilo, carbamoil-bajo alquilo, pirridilo,
pirrimidilo, -(CH₂)_n-piperazinilo, el cual es substituido de manera
opcional por uno o dos grupos de bajo alquilo o por hidróxi-bajo
alquilo, -(CH₂) morfolinilo, -(CH₂)_n-piperidinilo, -(CH₂)_{n+1}-

Edwando Calles

110
108

imidazolil, bajo alquilo-sulfanilo, bajo alquilo-sulfonilo,
benciloamino, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}_4)_2, -(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}_4)_2, -\text{O}-$
 $(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinilo o $-\text{O}-$
 $(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}_4)_2$; y

y

n es 0 - 2;

X es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_4)-$ o $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(\text{O})-$;

y una adición de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual
X es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_4)-$, R4 es metilo y R5 es piperazinilo, opcionalmente
sustituido por uno o dos grupos de metilo.

3. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 2, el cual es

5-(2-bromo-fenilo)-2-(4-metilo-piperazino-1-il)-pirrimidina-4-ácido
carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo amida,

Eduardo Calvo

(3R,5S)-4-(2-bromo-fenilo)-2-(3,5-dimetilo-piperazino-1-il)-
pirrimidina-5-ácido carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-
bencilo)metilo amida,

4-(2-bromo -fenilo)-2- -piperazino-1-il-pirrimidina-5- ácido
carboxílico (3,5-bis -trifluorometilo-bencilo)metilo-amida,

4-(2-bromo -fenilo)-2-(4-metilo- -piperazino-1-il-pirrimidina-5-
ácido carboxílico (3,5-bis -trifluorometilo-bencilo)metilo-amida,

(3R,5S)-4-(2-bromo-fenilo)-2-(3,5-dimetilo-piperazino-1-il)-
pirrimidina-5-ácido carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-
bencilo)metilo amida,

4-(2-cloro -fenilo)-2--piperazino-1-il-pirrimidina-5- ácido
carboxílico (3,5-bis -trifluorometilo-bencilo)metilo-amida,

4-(4-metilo-piperazina-1-il)-4-~~o~~-tolil -il-pirrimidina-5- ácido
carboxílico (3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo-amida,

Edmundo

(3R,5S)-2-(3,5-dimetilo-piperazina-1-il)-4-o tolil-pirrimidina-5-ácido carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo amida,

2-piperazina-1-il-o tolil -pirrimidina-5- ácido carboxílico (3,5-bis -trifluorometilo-bencilo)metilo-amida,

4-(2-metoxi-fenilo)-2-(4-metilo -piperazina-1-il)-pirrimidina-5-ácido carboxílico (3,5-bis -trifluorometilo-bencilo)metilo-amida,

(3R,5S)-2-(3,5-dimetilo-piperazina-1-il)-4(2-metoxi-fenilo) -pirrimidina-5-ácido carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo amida,

4-(2-metoxi-fenilo)-2-piperazina-1-il - pirrimidina-5- ácido carboxílico (3,5-bis -trifluorometilo-bencilo)metilo-amida,

4-(4-flúor - fenilo)-2-(4-metilo-piperazina-1-il) -pirrimidina-5-ácido carboxílico (3,5-bis -trifluorometilo-bencilo)metilo-amida,

Edwardo Palacios

113

111

5-(2-flúor-fenilo)-2-(4-metilo-piperazino-1-il)-pirrimidina-5-ácido
carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo amida,

(3R,5S)-2-(3,5-dimetilo-piperazina-1-il)-4-(2-flúor -fenilo) -
pirrimidina-5-ácido carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-
bencilo)metilo amida,

4-(4-flúor-fenilo)-2- -piperazino-1-il-pirrimidina-5-ácido
carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo amida,

4-(4-flúor-2-metilo-fenilo)-2-(4-metilo-piperazino-1-il -pirrimidina-
5-ácido carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo amida,

(3R,5S)-2-(3,5-dimetilo-piperazina-1-il)-4-(4-flúor -metilo-fenilo) -
pirrimidina-5-ácido carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-
bencilo)metilo amida,

4-(4-flúor-2-metilo-fenilo)-2- -piperazino-1-il -pirrimidina-5-ácido
carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo amida,

Edwards
2000

117
112

2-(4-metilo - piperazino-1-il)-4-naftaleno-1-il -pirrimidina-5-ácido
carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo amida,

(3R,5S)-2-(3,5-dimetilo-piperazina-1-il)-4-naftaleno-1-il-
pirrimidina-5-ácido carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-
bencilo)metilo amida,

4-naftaleno-1-il-2- piperazino-1-il -pirrimidina-5-ácido
carboxílico(3,5-bis trifluorometilo-bencilo)metilo amida,

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual
X es -C(O)N(R4)-, R4 es metilo y R5 es morfolino o -O(CH2)2
morfolinilo.

5. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 4, el cual es
4-(2-bromo -fenilo)-2-morfolino-4-il- pirrimidina-5-ácido
carboxílico (3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida,

4-(2-cloro -fenilo)-2-morfolino-4-il- pirrimidina-5-ácido
carboxílico (3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida,

Edoardo Palacios

115
113

4-(2-cloro -fenilo)-2-(2-morfolino-4-il- etoxi)-pirrimidina-5-ácido
carboxílico (3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida,

4-morfolino -4-il-4- o tolil-pirrimidina-5-ácido carboxílico (3,5-bis-
trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida,

4-(2-metoxi -fenilo)-2-morfolino-4-il-pirrimidina-5-ácido
carboxílico (3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida,

4-(4-flúor -metilo-fenilo)-2-morfolino-4-il- pirrimidina-5-ácido
carboxílico (3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida,

2-morfolino-4-il-4-naftaleno-1-il pirrimidina -5-ácido carboxílico
(3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida

Edwardo

6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual X es $-C(O)N(R_4)-$, R_4 es metilo y R_5 es $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ o $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$.

7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6 la cual es

4-(2-cloro-fenilo)-2-(2-dimetiloamino-etiloamino)-pirrimidina-5-ácido carboxílico (3,5- bis trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida;

4-(2-cloro-fenilo)-2-(2-dimetiloamino-etoxi)-pirrimidina-5-ácido carboxílico (3,5- bis trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida;

4-(2-cloro-fenilo)-2-(3-dimetiloamino-propoxi)-pirrimidina-5-ácido carboxílico (3,5- bis trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida;

2-(2 -dimetiloamino-etoxi)-4-o tolil-pirrimidina-5-ácido carboxílico (3,5- bis trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida;

2-(3-dimetiloamino-propoxi)-4-o-tolil-pirrimidina-5-ácido carboxílico (3,5- bis trifluorometilo-bencilo)-metilo-amida;

Eduardo Calvo

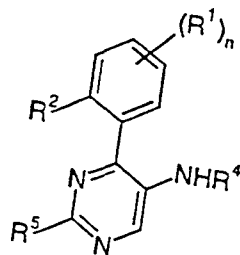
117
115

8. Un medicamento que contiene de uno a más compuestos tal como reclama la reivindicación de la 1-7 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Un medicamento de acuerdo a la reivindicación 8, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los receptores antagonistas NK-1.

10. Un proceso para preparar compuestos de la formula I tal como lo define la reivindicación 1, cuyo proceso consiste de

a) reaccionar el compuesto de la formula

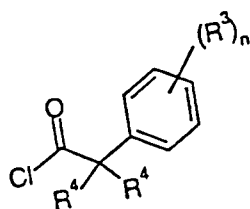


II.

con un compuesto de la formula

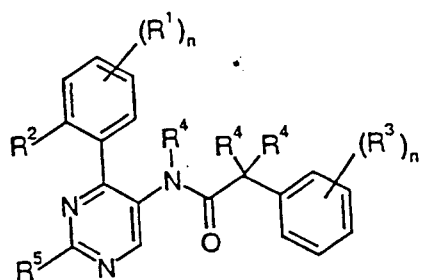
Conrado Calvo

728
116



III

en un compuesto de la formula



I-1

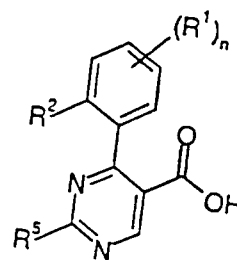
en el cual R1-R5 tienen el significado que se les da en la reivindicación 1,

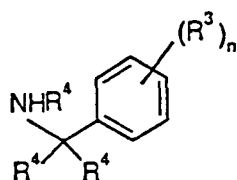
b) reaccionar el compuesto de la formula

IV

con un compuesto de la formula

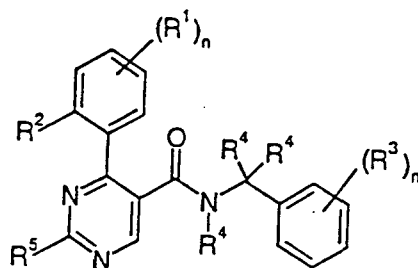
Edvardo Calado





V

para producir un compuesto de la formula



1-2

en el cual R1 y R5 y n tienen el significado que se les da en la reivindicación 1, o

c) modificar uno o más substitutos R1-OR5 con las definiciones que anteriormente se mencionaron, y

si se desea, convertir el compuesto obtenido en una adición de sal farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1-7, en cualquiera de las preparaciones mediante un proceso tal

Conrado Delgado

120
118

13. El invento ~~que se~~ describió anteriormente.

El invento que se de



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

119

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99110483.7

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 03/04/00
LA HAYE, LE



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

122
120

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.: 99110483.7
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing: 31/05/99
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
4070 Basel
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
4-phenyl-pyrimidine derivatives

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

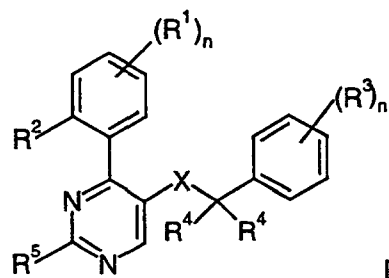
F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4070 Basle, Switzerland

EPO - Munich 121
50
31. Mai 1999

Case 20380

4-Phenyl-pyrimidine derivatives

The present invention relates to compounds of the general formula



wherein

- 5 R¹ is halogen;
- R² is hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkoxy;
- R¹ and R² may be together -CH=CH-CH=CH-;
- R³ is halogen, trifluoromethyl, lower alkyl or lower alkoxy;
- R⁴ is hydrogen or lower alkyl;
- 10 R⁵ is lower alkyl, lower alkoxy, amino, phenyl, hydroxy-lower alkyl, cyano-lower alkyl, carbamoyl-lower alkyl, pyridyl, pyrimidyl, -(CH₂)_n-piperazinyl, which is optionally substituted by one or two lower alkyl groups or by hydroxy-lower alkyl, -(CH₂)_n-morpholinyl, -(CH₂)_n-piperidinyl, -(CH₂)_{n+1}-imidazolyl, lower alkyl-sulfanyl, lower alkyl-sulfonyl, benzylamino, -NH-(CH₂)_{n+1}N(R⁴)₂,
- 15 -(CH₂)_{n+1}N(R⁴)₂, -O-(CH₂)_{n+1}-morpholinyl, -O-(CH₂)_{n+1}-piperidinyl or -O-(CH₂)_{n+1}N(R⁴)₂; and

129

- 2 -

n is 0 - 2;

X is $-C(O)N(R^4)-$ or $-N(R^4)C(O)-$;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

- The compounds of formula I and their salts are characterized by valuable therapeutic properties. It has been surprisingly found that the compounds of the present invention are antagonists of the Neurokinin 1 (NK-1, substance P) receptor. Substance P is a naturally occurring undecapeptide belonging to the tachykinin family of peptides, the latter being so-named because of their prompt contractile action on extravascular smooth muscle tissue.
- 10 The receptor for substance P is a member of the superfamily of G protein-coupled receptors.

- The neuropeptide receptors for substance P (NK-1) are widely distributed throughout the mammalian nervous system (especially brain and spinal ganglia), the circulatory system and peripheral tissues (especially the duodenum and jejunum) and are involved in regulating a number of diverse biological processes.
- The central and peripheral actions of the mammalian tachykinin substance P have been associated with numerous inflammatory conditions including migraine, rheumatoid arthritis, asthma, and inflammatory bowel disease as well as mediation of the emetic reflex and the modulation of central nervous system (CNS) disorders such as Parkinson's disease
- 20 (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214) and anxiety (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621). Evidence for the usefulness of tachykinin receptor antagonists in pain, headache, especially migraine, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, attenuation of morphine withdrawal, cardiovascular changes, oedema, such as oedema caused by thermal injury, chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, asthma/bronchial hyperreactivity and
- 25 other respiratory diseases including allergic rhinitis, inflammatory diseases of the gut including ulcerative colitis and Crohn's disease, ocular injury and ocular inflammatory diseases reviewed in "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993.

- Furthermore, Neurokinin 1 receptor antagonists are being developed for the treatment of a number of physiological disorders associated with an excess or imbalance of tachykinin, in particular substance P. Examples of conditions in which substance P has been implicated include disorders of the central nervous system such as anxiety, depression and psychosis (WO 95/16679, WO 95/18124 and WO 95/23798).
- 30

- The neurokinin-1 receptor antagonists are further useful for the treatment of motion sickness and for treatment induced vomiting.
- 35

- 3 -

In addition, in The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999 has been described the reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist.

Objects of the present invention are the compounds of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof, the preparation of the above-mentioned compounds, medicaments containing them and their manufacture as well as the use of the above-mentioned compounds in the control or prevention of illnesses, especially of illnesses and disorders of the kind referred to earlier or in the manufacture of corresponding medicaments.

10 The most preferred indications in accordance with the present invention are those, which include disorders of the central nervous system, for example the treatment or prevention of certain depressive disorders or emesis by the administration of NK-1 receptor antagonists. A major depressive episode has been defined as being a period of at least two weeks during which, for most of the day and nearly every day, there is either
15 depressed mood or the loss of interest or pleasure in all, or nearly all activities.

The following definitions of the general terms used in the present description apply irrespective of whether the terms in question appear alone or in combination. As used herein, the term "lower alkyl" denotes a straight- or branched-chain alkyl group containing from 1-7 carbon atoms, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl,
20 i-butyl, t-butyl and the like.
Preferred lower alkyl groups are groups with 1-4 carbon atoms.

The term "lower alkoxy" denotes a group wherein the alkyl residues are as defined above, and which is attached via an oxygen atom.

The term "halogen" denotes chlorine, iodine, fluorine and bromine.

25 The term "pharmaceutically acceptable acid addition salts" embraces salts with inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, fumaric acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methane-sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid and the like.

Exemplary preferred are compounds, in which X is $-C(O)N(R^4)-$, wherein R^4 is
30 methyl, and R^5 is piperazinyl, optionally substituted by one or two methyl groups, for example the following compounds:

4-(2-bromo-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

- 4 -

- (3R,5S)-4-(2-bromo-phenyl)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-bromo-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
- 5 4-(2-chloro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-4-(2-chloro-phenyl)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-chloro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-
- 10 trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
- 15 2-piperazin-1-yl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-methoxy-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic
- 20 acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-methoxy-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(4-fluoro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
- 25 4-(2-fluoro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(4-fluor-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-
- 30 trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
- 35 4-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

- 5 -

- 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and
5 4-naphthalen-1-yl-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

Further preferred are compounds, in which X is $-C(O)N(R^4)-$, wherein R^4 is methyl and R^5 is morpholinyl or $-O(CH_2)_2$ -morpholinyl.

Examples of such compounds are:

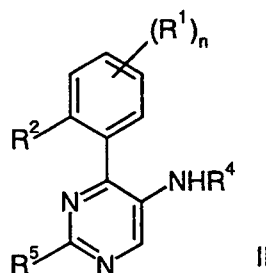
- 10 4-(2-bromo-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-chloro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-chloro-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-
15 trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-methoxy-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
20 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and
2-morpholin-4-yl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.
- 25 Preferred are further compounds, in which X is $-C(O)N(R^4)-$, R^4 is methyl and R^5 is $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ or $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$, for example the following compounds:
- 4-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
30 4-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-chloro-phenyl)-2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-(2-dimethylamino-ethoxy)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-
35 trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide or

- 6 -

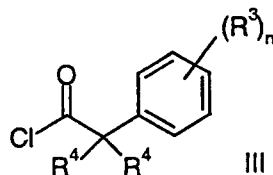
2-(3-dimethylamino-propoxy)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

The present compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared by methods known in the art, for example, by processes described below, which process comprises

a) reacting a compound of formula

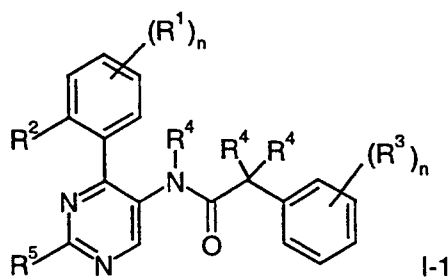


with a compound of formula



10

to a compound of formula



I-1

wherein R^1 - R^5 and n have the significances given above,

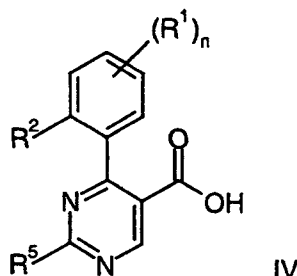
or

b) reacting a compound of formula

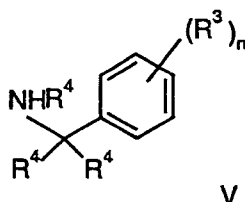
15

124

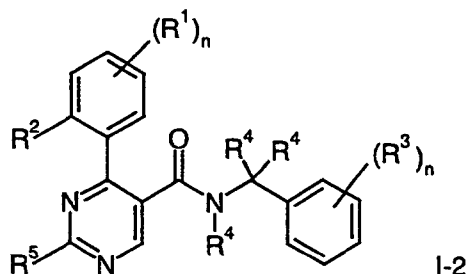
- 7 -



with a compound of formula



to give a compound of formula



5

wherein R^1 - R^5 and n have the significances given above, or

c) modifying one or more substituents R^1 - R^5 within the definitions given above, and

if desired, converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

- 10 In accordance with process variant a) to a mixture of a compound of formula II, for example methyl-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidin-3-yl]amine, and a compound of formula III, for example 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl chloride in dichloromethane, DIPEA (N-ethyl-diisopropyl-amine) is added and the mixture is stirred at temperatures between 35-40°C. The desired compound of formula
- 15 I-1 is obtained after purification in good yields.

Process variant b) describes the reaction of a compound of formula IV with a compound of formula V to a compound of formula I-2. The reaction is carried out in conventional manner, for example in a solvent, such as dichloromethane in presence of

- 8 -

triethylamine, EDCI (N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide hydrochloride) and HOBT (1-hydroxy-benzotriazole). The mixture is stirred for about 12 hours at 20°.

The salt formation is effected at room temperature in accordance with methods which are known per se and which are familiar to any person skilled in the art. Not only
5 salts with inorganic acids, but also salts with organic acids came into consideration. Hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, nitrates, citrates, acetates, maleates, succinates, methan-sulphonates, p-toluenesulphonates and the like are examples of such salts.

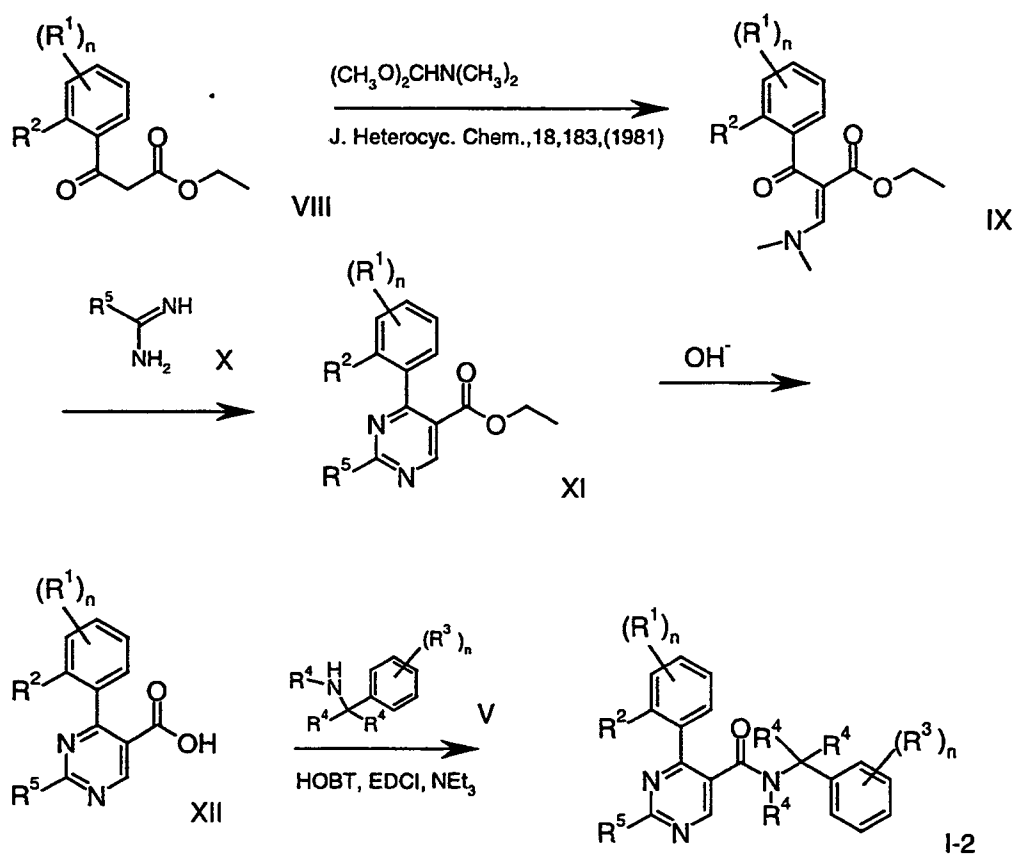
The following schemes 1-6 describe the processes for preparation of compounds of formula I in more detail. The starting materials of formulae V, VIII, X, XIV and XVIII are
10 known compounds and may be prepared according to methods known in the art.

In the schemes the following abbreviations have been used:

THF	tetrahydrofuran
DIPEA	N-ethyl-diisopropyl-amine
HOBT	1-hydroxy-benzotriazole
15 EDCI	N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide hydrochloride
m-CPBA	m-chloroperbenzoic acid
DPPA	diphenylphosphorylazide
DMF	dimethylformamide
NEt ₃	triethylamine

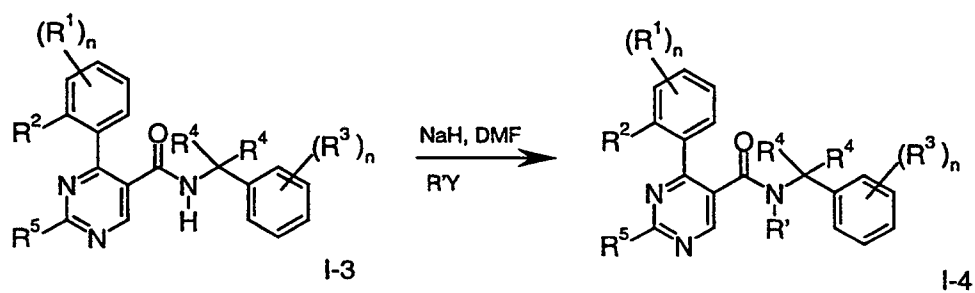
- 9 -

Scheme 1



The substituents are given above.

Scheme 2

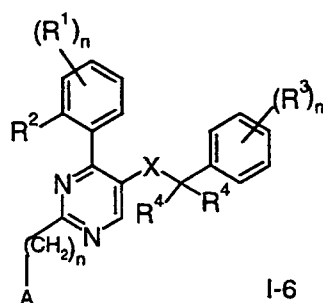
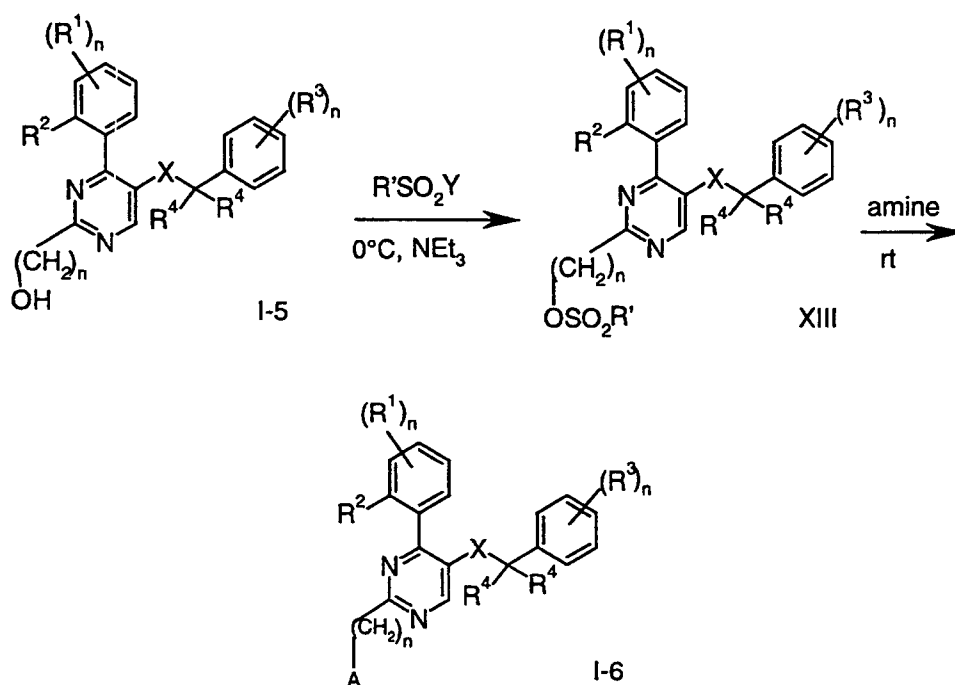


Y=halogen
R'=lower alkyl

The substituents are given above.

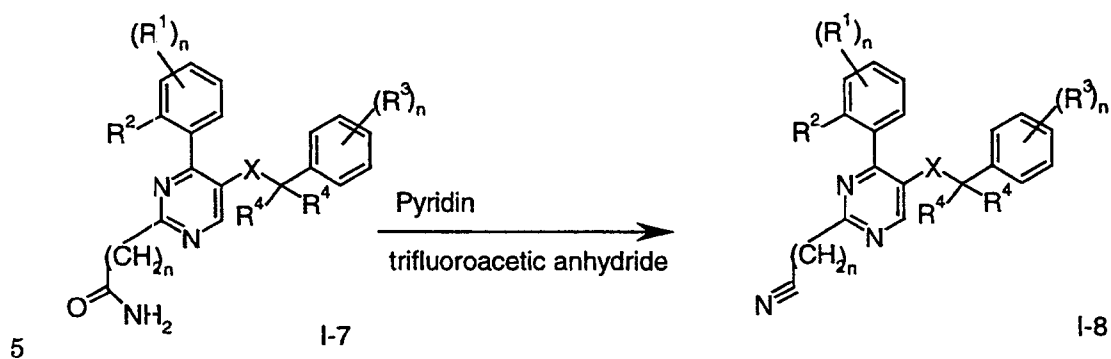
- 10 -

Scheme 3



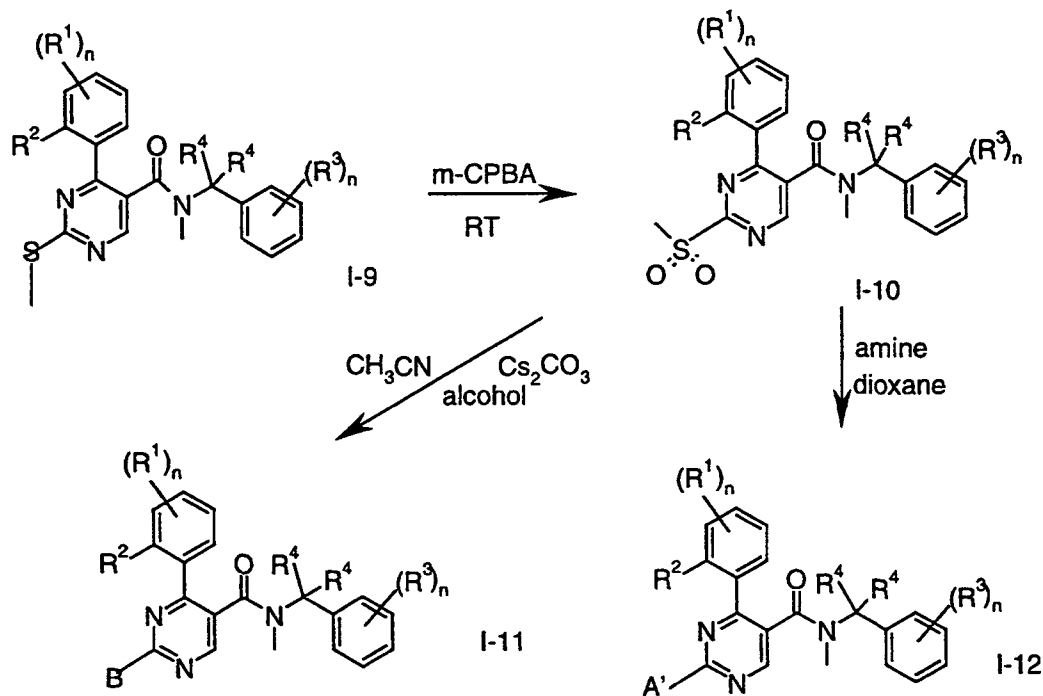
R' is lower alkyl and Y is halogen. A is an amine group such as $-N(R^4)_2$, piperazinyl, morpholinyl, piperidinyl or imidazolyl. The remaining substituents are given above.

Scheme 4



The definition of substituents is given above.

Scheme 5



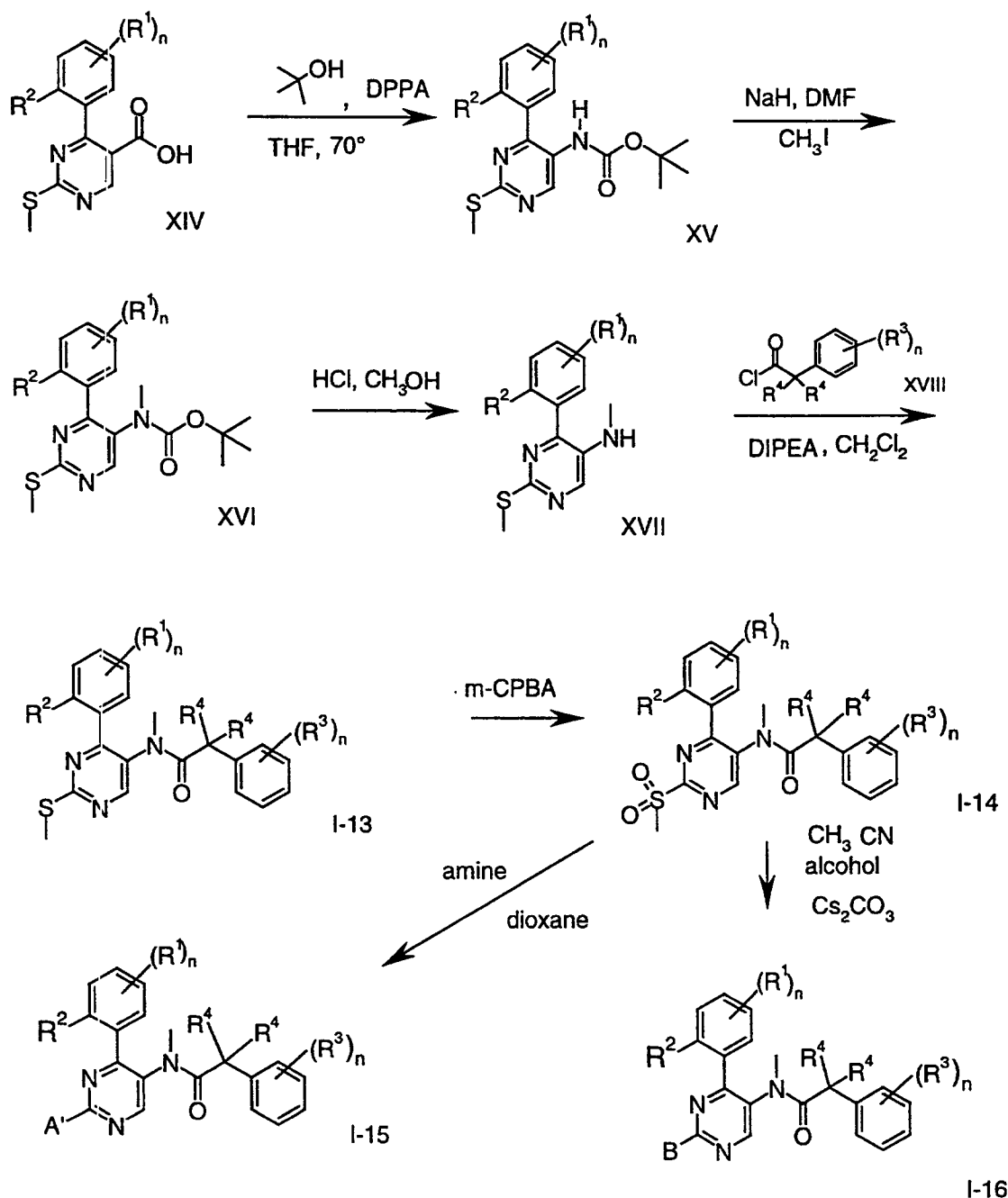
This reaction type is described in Bioorg. & Med. Chem., Vol.5, No 2, pp437-444, 1997

R^1 - R^4 and n have the significances given above, B is lower alkoxy, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morpholinyl or $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinyl and A' is an amine group such as $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, piperazinyl, optionally substituted, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl,

5 benzylamine or $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$.

- 12 -

Scheme 6



R^1 - R^4 and n have the significances given above, B is lower alkoxy, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morpholinyl or $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinyl and A' is an amine group such as $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, piperazinyl, optionally substituted, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl, benzylamine or $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$.

As mentioned earlier, the compounds of formula I and their pharmaceutically usable addition salts possess valuable pharmacological properties. It has

been found that the compounds of the present invention are antagonists of the Neurokinin 1 (NK-1, substance P) receptor.

The compounds were investigated in accordance with the tests given hereinafter.

The affinity of test compounds for the NK₁ receptor was evaluated at human NK₁ receptors in CHO cells infected with the human NK₁ receptor (using the Semliki virus expression system) and radiolabelled with [³H]substance P (final concentration 0.6 nM). Binding assays were performed in HEPES buffer (50 mM, pH 7.4) containing BSA (0.04 %) leupeptin (8 µg / ml), MnCl₂ (3mM) and phosphoramidon (2 µM). Binding assays consisted of 250 µl of membrane suspension (1.25x10⁵ cells / assay tube), 0.125 µl of buffer of displacing agent and 125 µl of [³H]substance P. Displacement curves were determined with at least seven concentrations of the compound. The assay tubes were incubated for 60 min at room temperature after which time the tube contents were rapidly filtered under vacuum through GF/C filters presoaked for 60 min with PEI (0.3%) with 2 x 2 ml washed of HEPES buffer (50 mM, pH 7.4). The radioactivity retained on the filters was measured by scintillation counting. All assays were performed in triplicate in at least 2 separate experiments.

The affinity to the NK-1 receptor, given as pKi, is in the scope of 8,00-9,20 for the preferred compounds.

The compounds of formula I as well as their pharmaceutically usable acid addition salts can be used as medicaments, e.g. in the form of pharmaceutical preparations. The pharmaceutical preparations can be administered orally, e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard and soft gelatine capsules, solutions, emulsions or suspensions. The administration can, however, also be effected rectally, e.g. in the form of suppositories, or parenterally, e.g. in the form of injection solutions.

The compounds of formula I and their pharmaceutically usable acid addition salts can be processed with pharmaceutically inert, inorganic or organic excipients for the production of tablets, coated tablets, dragees and hard gelatine capsules. Lactose, corn starch or derivatives thereof, talc, stearic acid or its salts etc can be used as such excipients e.g. for tablets, dragées and hard gelatine capsules.

Suitable excipients for soft gelatine capsules are e.g. vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols etc.

Suitable excipients for the manufacture of solutions and syrups are e.g. water, polyols, saccharose, invert sugar, glucose etc.

Suitable excipients for injection solutions are e.g. water, alcohols, polyols, glycerol, vegetable oils etc.

Suitable excipients for suppositories are e.g. natural or hardened oils, waxes, fats, semi-liquid or liquid polyols etc.

Moreover, the pharmaceutical preparations can contain preservatives, solubilizers, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, flavorants, salts for varying the osmotic pressure, buffers, masking agents or antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances.

The dosage can vary within wide limits and will, of course, be fitted to the individual requirements in each particular case. In general, in the case of oral administration a daily dosage of about 10 to 1000 mg per person of a compound of general formula I should be appropriate, although the above upper limit can also be exceeded when necessary.

The following Examples illustrate the present invention without limiting it. All temperatures are given in degrees Celsius.

15 Example 1

2-Methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

a) 2-Methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide

To a solution of 0.50 g (2.33 mmol) 2-methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 0.65 ml (4.47 mmol) triethylamin, 0.44 g (2.33 mmol) 1-hydroxy-benzotriazol and 0.44 g (2.33 mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride in 40 ml CH₂Cl₂ 0.68 g (2.8 mmol) 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamin were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. The reaction mixture was diluted with 20 ml CH₂Cl₂, washed with 50 ml 0.5N HCl and 50 ml H₂O. The aqueous layers were backextracted with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, ethyl acetate) to give 0.80 g (78%) 2-methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide as a colorless solid, m.p. 188.5-189.5°.

b) 2-Methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-
30 methyl-amide

- 15 -

128

To a solution of 0.67 g (1.52 mmol) methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide in 10 ml N,N-dimethylformamide 0.08 g (1.98 mmol) sodiumhydride (60% dispersion in mineral oil) was added and the reaction mixture stirred for 1 hr. After the addition of 0.15 ml (2.4 mmol) methyl iodide at 0°, the reaction mixture
5 was stirred for 3 hrs. at RT. The reaction mixture was distributed between 50 ml H₂O, 50 ml brine and 50 ml CH₂Cl₂. The phases were separated, the aqueous layer washed twice with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane 4:1) to give 0.50 g (72 %) 2-methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-
10 trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (EI): 453 (M⁺).

Example 2

2-Methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2-methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and 3,5-dichlorobenzylamine 2-methyl-4-
15 phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-dichloro-benzylamide as a colorless solid, m.p. 194-195°, which was methylated as described in Example 1 b) to give 2-methyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (EI): 385 (M⁺).

Example 3

20 4-(2-Bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

a) 2-(2-Bromo-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester

To a solution of 25.9 g (95.5 mmol) 3-(2-bromo-phenyl)-3-oxo-propionic acid ethyl ester in 200 ml toluene 18.21 g (152 mmol) N,N-dimethylformamide-dimethylacetal dissolved
25 in 100 ml toluene was added during 1 hr. The reaction mixture was stirred for 1.5 hrs. at 100°. The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 40:1) to give 25 g (80%) 2-(2-bromo-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester as a pale brown solid.

b) 4-(2-Bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester

30 To a fresh prepared solution of sodiummethanolate (prepared from 0.77 g (33.7 mmol) Na in 100 ml Ethanol) 3.18 g (33.7 mmol) acetamidinhydrochloride was added. After 10 Min. a solution of 10.0 g (30.6 mmol) 2-(2-bromo-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl

- 16 -

ester in 120 ml ethanol was added and the reaction mixture heated for 16 hrs. at 80°. The solvent was evaporated, the residue distributed between 100 ml H₂O and 100 ml CH₂Cl₂. The aqueous phase was extracted twice with 100 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtrated and evaporated. The residue was purified by
5 chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 40:1) to give 8.3 g (84%) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester as a pale brown oil.

c) 4-(2-Bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid

To a solution of 8.3 g (25.8 mmol) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester in 10 ml ethanol 1.55 g (38.6 mmol) NaOH in 20 ml H₂O was
10 added. After stirring for 1 hr., the reaction mixture was washed with 100 ml diethylether. The pH of the aqueous phase was adjusted to 1 with 25% HCl and than extracted twice with 200 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtrated and evaporated to give 7.0 g (92%) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as a pale yellow foam.

15 d) 4-(2-Bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.5 g (1.71 mmol) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid, 0.47 ml (3.41 mmol) triethylamin, 0.26 g (1.71 mmol) 1-hydroxy-benzotriazol and 0.32 g (1.71 mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide
20 hydrochloride in 40 ml CH₂Cl₂ 0.52 g (2.0 mmol) (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. The reaction mixture was diluted with 20 ml CH₂Cl₂, washed with 50 ml 0.5N HCl and 50 ml H₂O. The aqueous layers were backextracted with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography
25 (SiO₂, ethyl acetate) to give 0.7 g (77%) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 121.5-122.5°.

Example 4

30 4-(2-Bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide

To a solution of 0.5 g (1.71 mmol) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid, 0.47 ml (3.41 mmol) triethylamin, 0.26 g (1.71 mmol) 1-hydroxy-benzotriazol and 0.32 g (1.71 mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide

- 17 -

129

- hydrochloride in 40 ml CH_2Cl_2 0.49 g (2.05 mmol) 3,5-bis-trifluormethylbenzylamin was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. The reaction mixture was diluted with 20 ml CH_2Cl_2 , washed with 50 ml 0.5N HCl and 50 ml H_2O . The aqueous layers were backextracted with 50 ml CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO_4),
- 5 filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to give 0.4 g (45 %) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide as a colorless solid, m.p. 137.5-138.5°.

Example 5

- 2,4-Diphenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methyl-amide
- 10 In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2,4-diphenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamine 2,4-diphenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide as a colorless solid, m.p. > 220°, which was methylated as described in Example 1 b) to give
- 2,4-diphenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methyl-amide
- 15 as a colorless oil, MS (ISP): 516.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Example 6

2,4-Diphenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-dichlorobenzyl)-methyl-amide

- In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2,4-diphenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and 3,5-dichlor-benzylamine
- 20 2,4-diphenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-chloro-benzylamide as a colorless solid, m.p. > 220°, which was methylated as described in Example 1 b) to give 2,4-diphenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-dichlorobenzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 448 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Example 7

- 25 4-Phenyl-2-propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methyl-amide

- In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 4-phenyl-2-propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and 3,5-dichlorobenzylamine
- 4-phenyl-2-propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-dichloro-benzylamide as a colorless solid, m.p. 183°, which was methylated as described in Example 1 b) to give 4-phenyl-2-
- 30 propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (EI): 413 (M^+).

The 4-phenyl-2-propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid used as the starting substance was obtained as follows:

- 18 -

In an analogous manner to that described in example 3b) starting from 2-benzoyl-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and butyramidine hydrochloride, followed by saponification as described in example 3c) there was obtained 4-phenyl-2-propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid.

5

Example 8

4-Phenyl-2-propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 4-phenyl-2-propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamine

10 4-phenyl-2-propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide as a colorless solid, m.p. 194°-195°, which was methylated as described in Example 1 b) to give 4-phenyl-2-propyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 482.3 (M+H⁺).

15

Example 9

4-Phenyl-2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 3 d) there was obtained from 4-phenyl-2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-

20 benzyl)-methyl-amine 4-phenyl-2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 143°-144°.

The 4-phenyl-2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid used as the starting substance was obtained as follows:

In an analogous manner to that described in example 3 b) starting from 2-benzoyl-3-
25 dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and isonicotinamidine hydrochloride, followed by saponification as described in example 3c) there was obtained 4-phenyl-2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid.

Example 10

4-Phenyl-[2,2']bipyrimidinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-
30 amide

- 19 -

In an analogous manner to that described in Example 3 d) there was obtained from 4-phenyl-[2,2']bipyrimidinyl-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 4-phenyl-[2,2']bipyrimidinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 172°-173°.

- 5 The 4-phenyl-[2,2']bipyrimidinyl-5-carboxylic acid used as the starting substance was obtained as follows:

In an analogous manner to that described in example 3 b) starting from 2-benzoyl-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and pyrimidine-2-carboxamide hydrochloride, followed by saponification as described in example 3c) there was obtained 4-phenyl-
10 [2,2']bipyrimidinyl-5-carboxylic acid.

Example 11

2-Methyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide

In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2-
15 methyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid and 3,5-bis-(trifluoromethyl)-benzylamine 2-methyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide as a colorless solid, m.p. 146.7°-146.9°.

The used 2-methyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid as the starting substance was obtained as follows:

- 20 In an analogous manner to that described in example 3 a) – 3 c) starting from 3-naphthalen-1-yl-3-oxo-propionic acid ethyl ester and N,N-dimethylformamide-dimethylacetal there was obtained 2-methyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid.

Example 12

25 2-Methyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 1 b) there was obtained from 2-methyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide and methyl iodide 2-methyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid
30 (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 164.9°-165.2°.

- 20 -

Example 13

4-(2-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 3 d) there was obtained from 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 140°-141°.

The used 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as the starting substance was obtained as follows:

- 10 In an analogous manner to that described in example 3 a) – 3 c) starting from 3-(2-methoxy-phenyl)-3-oxo-propionic acid ethyl ester and N,N-dimethylformamide-dimethylacetal there was obtained 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid.

Example 14

- 15 2-Methylsulfanyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 3 g (12.18 mmol) 2-methylsulfanyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid, 3.32 ml (24.36 mmol) triethylamin, 1.84 g (12.18 mmol) 1-hydroxybenzotriazol and 2.33 g (12.81 mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride in 20 170 ml CH₂Cl₂ 3.76 g (14.62 mmol) (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. The reaction mixture was diluted with 100 ml CH₂Cl₂, washed with 100 ml 0.5N HCl and 100 ml H₂O. The aqueous layers were backextracted with 100 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/ethyl 25 acetate) to give 4.15 g (67 %) 2-methylsulfanyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 119.1-119.8°.

Example 15

2-Methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- 30 To a solution of 4.15 g (85.5 mmol) 2-methylsulfanyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 170 ml CH₂Cl₂ 5.27 g (21.4 mmol) 3-chloroperbenzoic acid (70%) was added at 5° and the reaction mixture stirred for 3 hrs. at RT. After addition of 150 ml sat. NaHCO₃-solution, the layers were separated, the organic phase washed with sat. NaHCO₃-solution, dried (Na₂SO₄), filtered and

evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/methanol 40:1) to give 4.20 g (95 %) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, MS (EI): 517 (M⁺).

Example 16

5 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
To a solution of 0.5 g (0.97 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.27 ml (2.42 mmol) 1-methylpiperazine was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After
10 evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH₂Cl₂ and 50 ml H₂O. The aqueous layer was extracted with 50 ml CH₂Cl₂, the combined organic layers dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/methanol 9:1) to give 0.4 g (77 %) 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless
15 oil, MS (ISP): 538.3 (M+H⁺).

Example 17

2-Benzylamino-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
To a solution of 0.4 g (0.77 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic
20 acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.21 ml (1.923 mmol) benzylamin were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH₂Cl₂ and 50 ml H₂O. The aqueous layer was extracted with 50 ml CH₂Cl₂, the combined organic layers dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂,
25 CH₂Cl₂/methanol 40:1) to give 0.2 g (47 %) 2-benzylamino-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, 117.2-118.1°.

Example 18

2-Morpholin-4-yl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
30 To a solution of 0.4 g (0.77 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.17 ml (1.93 mmol) morpholin was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH₂Cl₂ and 50 ml H₂O. The

- 22 -

aqueous layer was extracted with 50 ml CH₂Cl₂, the combined organic layers dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/methanol 40:1) to give 0.21 g (52 %) 2-morpholin-4-yl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, 168.1-168.4°.

Example 19

4-Phenyl-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.5 g (0.96 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.208 g (2.15 mmol) piperazin was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH₂Cl₂ and 50 ml H₂O. The aqueous layer was extracted with 50 ml CH₂Cl₂, the combined organic layers dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/methanol 40:1) to give 0.42 g (83 %) 4-phenyl-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 524.1 (M+H⁺).

Example 20

(3R,5S)-2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.5 g (0.96 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.276 g (2.15 mmol) cis-2,6-dimethyl-piperazin was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH₂Cl₂ and 50 ml H₂O. The aqueous layer was extracted with 50 ml CH₂Cl₂, the combined organic layers dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/methanol 40:1) to give 0.51 g (96 %) (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 552.1 (M+H⁺).

Example 21

2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.4 g (0.77 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.211 ml (1.93 mmol)

- 23 -

2-dimethylaminoethylamin was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH₂Cl₂ and 50 ml H₂O. The aqueous layer was extracted with 50 ml CH₂Cl₂, the combined organic layers dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/methanol/NH₄OH 140:10:1) to give 0.22 g (54 %) 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 109.5-110.3°.

Example 22

4-Phenyl-2-piperidin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.5 g (0.96 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.183 g (2.15 mmol) piperidin was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH₂Cl₂ and 50 ml H₂O. The aqueous layer was extracted with 50 ml CH₂Cl₂, the combined organic layers dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/ethyl acetate 20:1) to give 0.48 g (95 %) 4-phenyl-2-piperidin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a waxy pale yellow solid, MS (ISP): 523.2 (M+H⁺).

Example 23

2-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.5 g (0.96 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.28 g (2.15 mmol) N-(2-hydroxyethyl)piperazin was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH₂Cl₂ and 50 ml H₂O. The aqueous layer was extracted with 50 ml CH₂Cl₂, the combined organic layers dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 6:1) to give 0.43 g (78 %) 2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a waxy pale yellow solid, MS (ISP): 568.2 (M+H⁺).

Example 24

2-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- 24 -

To a solution of 0.5 g (0.96 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 20 ml acetonitrile 0.15 g (1.16 mmol) N-(2-hydroxyethyl)morpholine and 1.57 g (4.83 mmol) Cs_2CO_3 were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH_2Cl_2 and 50 ml H_2O . The aqueous layer was extracted with 50 ml CH_2Cl_2 , the combined organic layers dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) to give 0.39 g (68 %) 2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a pale yellow oil, MS (ISP): 569.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

Example 25

4-Phenyl-2-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.5 g (0.96 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 20 ml acetonitrile 0.15 g (1.16 mmol) N-(2-hydroxyethyl)piperidin and 1.57 g (4.83 mmol) Cs_2CO_3 were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH_2Cl_2 and 50 ml H_2O . The aqueous layer was extracted with 50 ml CH_2Cl_2 , the combined organic layers dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 200:10:1) to give 0.47 g (85 %) 4-phenyl-2-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a pale yellow oil, MS (ISP): 567.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Example 26

2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.5 g (0.96 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 20 ml acetonitrile 0.10 g (1.16 mmol) 2-dimethylamino-ethanol and 1.57 g (4.83 mmol) Cs_2CO_3 were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH_2Cl_2 and 50 ml H_2O . The aqueous layer was extracted with 50 ml CH_2Cl_2 , the combined organic layers dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110:10:1) to give 0.43 g (82 %) 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a pale yellow oil, MS (ISP): 527.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 25 -

Example 27

2-(3-Dimethylamino-propoxy)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.5 g (0.96 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 20 ml acetonitrile 0.14 ml (1.16 mmol) 2-dimethylamino-propanol and 1.57 g (4.83 mmol) Cs_2CO_3 were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH_2Cl_2 and 50 ml H_2O . The aqueous layer was extracted with 50 ml CH_2Cl_2 , the combined organic layers dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110:10:1) to give 0.50 g (95 %) 2-(3-dimethylamino-propoxy)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a pale yellow oil, MS (ISP): 541.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Example 28

2-Methoxy-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a suspension of 0.4 g (0.77 mmol) 2-methylsulfonyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml methanol 0.10 g (1.93 mmol) sodiummethanolat (95%) was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. After evaporation of the solvent, the residue was distributed between 50 ml CH_2Cl_2 and 50 ml H_2O . The aqueous layer was extracted with 50 ml CH_2Cl_2 , the combined organic layers dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) to give 0.23 g (63 %) 2-methoxy-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 101.2-102°.

Example 29

2-Carbamoylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 3 d) there was obtained from 2-carbamoylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 2-carbamoylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 161°-163°.

The 2-carbamoylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid used as the starting substance was obtained as follows:

- 26 -

In an analogous manner to that described in example 3b) starting from 2-benzoyl-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and malonamidine hydrochloride, followed by saponification as described in Example 3c) there was obtained 2-carbamoylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid.

5

Example 30

2-Cyanomethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.50 g (1.01 mmol) in 2-carbamoylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 0.17 ml pyridine in 10 ml dioxane 0.15 ml (1.06 mmol) trifluoroacetic anhydride were added and the resulting reaction mixture was stirred for 1 hr. at 50°. The reaction mixture was poured on Ice/H₂O and extracted three times with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 30:1) to give 0.25 g (51%) 2-cyanomethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p. 114-116°.

15

Example 31

2-Hydroxymethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

20 In an analogous manner to that described in Example 3 d) there was obtained from 2-hydroxymethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 2-hydroxymethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (EI): 469 (M⁺).

The used 2-hydroxymethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as the starting substance was obtained as follows:

25

In an analogous manner to that described in example 3 b) starting from 2-benzoyl-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and 2-hydroxy-acetamidine hydrochloride followed by saponification as described in Example 3c), there was obtained 2-hydroxymethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid.

30

Example 32

2-Dimethylaminomethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

a) Methanesulfonic acid 5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-phenyl-pyrimidin-2-ylmethyl ester

- 27 -

To a solution of 2.64 g (5.62 mmol) 2-hydroxymethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1.17 ml (8.44 mmol) triethylamine in 30 ml CH₂Cl₂ 0.479 ml (6.19 mmol) methansulfonylchloride were added at 0°. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. The reaction mixture was poured on sat.

- 5 NaHCO₃- solution and extracted three times with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/ethyl acetate 8:1) to give 2.30 g (74 %) methanesulfonic acid 5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-phenyl-pyrimidin-2-ylmethyl ester as a colorless viscous oil, MS (ISP): 548.1 (M+H⁺).

10 b) 2-Dimethylaminomethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- To a solution of 0.40 g (0.73 mmol) methanesulfonic acid 5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-phenyl-pyrimidin-2-ylmethyl ester in 5 ml CH₂Cl₂ 1 ml 5.6 m dimethylamin-solution in ethanol were added. The reaction mixture was stirred for 16
15 hrs. at RT. The reaction mixture was poured into H₂O and extracted three times with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 20:1) to give 0.33 g (90 %) 2-dimethylaminomethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 497.2 (M+H⁺).

20

Example 33

2-Morpholin-4-ylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- To a solution of 0.40 g (0.73 mmol) methanesulfonic acid 5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-phenyl-pyrimidin-2-ylmethyl ester in 5 ml CH₂Cl₂ 0.095 ml
25 (1.10 mmol) morpholine were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. at RT. The reaction mixture was poured into H₂O and extracted three times with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 10:1) to give 0.33 g (88 %) 2-morpholin-4-ylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a pale yellow waxy solid, MS (ISP): 539.3 (M+H⁺).

30

Example 34

2-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- 28 -

To a solution of 0.40 g (0.73 mmol) methanesulfonic acid 5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-phenyl-pyrimidin-2-ylmethyl ester in 5 ml CH_2Cl_2 0.12 ml (1.1 mmol) N-methylpiperazine were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. at RT and then poured into H_2O and extracted three times with 50 ml CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) to give 0.31 g (77 %) 2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a pale yellow waxy solid, MS (ISP): 552.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

Example 35

4-Phenyl-2-piperidin-1-ylmethyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.40 g (0.73 mmol) methanesulfonic acid 5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-phenyl-pyrimidin-2-ylmethyl ester in 5 ml CH_2Cl_2 added 0.11 ml (1.1 mmol) piperidine were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. at RT and then poured into H_2O and extracted three times with 50 ml CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) to give 0.32 g (81 %) 4-phenyl-2-piperidin-1-ylmethyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a pale yellow waxy solid, MS (ISP): 537.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

Example 36

2-Imidazol-1-ylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.40 g (0.73 mmol) methanesulfonic acid 5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-phenyl-pyrimidin-2-ylmethyl ester and 0.04 g (0.80 mmol) sodiummethanolate in 15 ml N,N-dimethylformamide 0.59 g (0.88 mmol) imidazole was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. at RT. The reaction mixture was evaporated and the residue distributed between H_2O and CH_2Cl_2 . The aqueous layer was extracted twice with 50 ml CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) to give 0.24 g (63 %) 2-imidazol-1-ylmethyl-4-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a pale yellow solid, MS (ISP): 520.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

- 29 -

Example 37

4-(2-Bromo-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

a) 4-(2-Bromo-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester

- 5 To a suspension of 3.81 g (46.54 mmol) sodiumacetate and 6.47 g (23.27 mmol) S-methylisothiurea sulfate in 100 ml N,N-dimethylformamide a solution of 6.90 g (21.15 mmol) 2-(2-bromo-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester in 20 ml N,N-dimethylformamide was added at once and the resulting reaction mixture was stirred for 16 hrs. at 90°. The solvent was evaporated and the residue distributed between 100 ml
- 10 CH₂Cl₂ and 100 ml H₂O. The aqueous phase was extracted twice with 100 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) to give 5.20 g (69 %) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester as a pale green oil.

b) 4-(2-Bromo-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid

- 15 To a solution of 5.10 g (14.4 mmol) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester in 10 ml ethanol 10ml 2N NaOH-solution were added. After stirring for 1 hr. 50 ml H₂O and 50 ml CH₂Cl₂ were added to the yellow solution. The pH of the aqueous phase was adjusted to 1 with 25% HCl, the phases separated and the aqueous phase extracted twice with 200 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were
- 20 dried (MgSO₄), filtrated and evaporated to give 4.60 g (98%) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as a off-white solid.

c) 4-(2-Bromo-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- To a solution of 2 g (6.15 mmol) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-
- 25 carboxylic acid, 1.71 ml (12.3 mmol) triethylamin, 0.94 g (6.15 mmol) 1-hydroxybenzotriazol and 1.17 g (6.15 mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide in 70 ml CH₂Cl₂ 1.63 g (6.34 mmol) (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. The reaction mixture was diluted with 50 ml CH₂Cl₂, washed with 50 ml 0.5N HCl and 50 ml H₂O. The
- 30 aqueous layers were backextracted with 75 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 40:1) to give 3.0 g (86 %) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfanyl-

- 30 -

pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 566, 564 ($M+H^+$).

Example 38

4-(2-Bromo-phenyl)-2-methanesulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 4-(2-bromo-phenyl)-2-methanesulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 598, 596 ($M+H^+$).

Example 39

2-Amino-4-(2-bromo-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.42 g (0.7 mmol) 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 30 ml N,N-dimethylformamide a stream of NH_3 was introduced during 10 Min. The reaction solution was stirred for 4 hrs. The solvent was evaporated and the residue distributed between 20 ml CH_2Cl_2 and 20 ml H_2O . The aqueous phase was extracted twice with 30 ml CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 140:10:1) to give 0.29 g (77 %) 2-amino-4-(2-bromo-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 535.1, 533.1 ($M+H^+$).

Example 40

4-(2-Bromo-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methylpiperazin 4-(2-bromo-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 618.1, 616.1 ($M+H^+$), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 4-(2-bromo-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 179-180°.

- 31 -

Example 41

(3R,5S)-4-(2-bromo-phenyl)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 20 there was obtained from 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and cis-2,6-dimethyl-piperazin (3R,5S)-4-(2-bromo-phenyl)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 632.0, 630.0 ($M+H^+$).

Example 42

10 4-(2-Bromo-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 19 there was obtained from 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and Piperazin 4-(2-bromo-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 603.9, 601.9 ($M+H^+$).

Example 43

4-(2-Bromo-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

20 In an analogous manner to that described in Example 18 there was obtained from 4-(2-bromo-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and morpholine 4-(2-bromo-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 605, 603 ($M+H^+$).

25 Example 44

4-(2-Chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 37 c) there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 519 (M^+).

The 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid used as the starting substance was obtained as follows:

- 32 -

In an analogous manner to that described in Example 37 a), b) there was obtained from 2-(2-chloro-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and S-methylisothiourea sulfate followed by saponification 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as a white foam.

5

Example 45

4-(2-Chloro-phenyl)-2-methanesulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 4-(2-chloro-phenyl)-2-methanesulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 552.0 ($M+H^+$).

Example 46

4-(2-Chloro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methylpiperazin 4-(2-chloro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 572.1 ($M+H^+$), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 4-(2-chloro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 174.8-175.8°.

Example 47

(3R,5S)-4-(2-Chloro-phenyl)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 20 there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and cis-2,6-dimethylpiperazine (3R,5S)-4-(2-chloro-phenyl)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 586.1 ($M+H^+$).

- 33 -

Example 48

4-(2-Chloro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 19 there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and piperazine 4-(2-chloro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 558.2 ($M+H^+$), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 4-(2-chloro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 123-126°.

Example 49

4-(2-Chloro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 18 there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and morpholine 4-(2-chloro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 559.1 ($M+H^+$).

Example 50

4-(2-Chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 21 there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethylamin 4-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 560.2 ($M+H^+$).

Example 51

4-(2-Chloro-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 24 there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and N-(2-hydroxyethyl)morpholine 4-(2-chloro-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 603.0 ($M+H^+$).

- 34 -

Example 52

4-(2-Chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

5 In an analogous manner to that described in Example 26 there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylamino-ethanol 4-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 561.2 ($M+H^+$).

Example 53

10 4-(2-Chloro-phenyl)-2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 27 there was obtained from 4-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylamino-propanol 4-(2-chloro-phenyl)-2-(3-
15 dimethylamino-propoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 575.1 ($M+H^+$).

Example 54

2-Methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

20 In an analogous manner to that described in Example 37 c) there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 499 (M^+).

The used 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as the starting
25 substance was obtained as follows:

In an analogous manner to that described in Example 37 a), b) there was obtained from 2-(2-methyl-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and S-methylisothiurea sulfate followed by saponification 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as a white foam.

30

Example 55

2-Methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- 35 -

In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP):
5 532.1 (M+H⁺).

Example 56

2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methylpiperazin 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 552.1 (M+H⁺), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 151.5-152.5°.
15

Example 57

(3R,5S)-2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 20 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and cis-2,6-dimethylpiperazine (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 566.3 (M+H⁺), which was treated with fumaric acid in the usual way to give (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:0.5), m.p. 203.5-204.5°.
25

Example 58

2-Piperazin-1-yl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 19 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and piperazine 2-piperazin-1-yl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 538.3 (M+H⁺), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 2-piperazin-1-yl-4-o-tolyl-

- 36 -

pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 149.5-151.5°.

Example 59

2-Morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 18 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and morpholin 2-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 538 (M^+).

10

Example 60

2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 26 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylamino-ethanol 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 541.2 ($M+H^+$).

15

Example 61

2-(3-Dimethylamino-propoxy)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 27 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylamino-propanol 2-(3-dimethylamino-propoxy)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 555.2 ($M+H^+$).

25

Example 62

4-(2-Methoxy-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 37 c) there was obtained from 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 515 (M^+).

30

- 37 -

The 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid used as the starting substance was obtained as follows:

In an analogous manner to that described in Example 37 a), b) there was obtained from 2-(2-methoxy-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and S-methylisothiurea sulfate followed by saponification 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as a white foam.

Example 63

4-(2-Methoxy-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

10 In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 548.1 (M+H⁺).

15

Example 64

4-(2-Methoxy-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methylpiperazin 4-(2-methoxy-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 568.5 (M+H⁺).

20

Example 65

(3R,5S)-2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

25

In an analogous manner to that described in Example 20 there was obtained from 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and cis-2,6-dimethylpiperazine (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 582.2 (M+H⁺).

30

Example 66

4-(2-Methoxy-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- 38 -

In an analogous manner to that described in Example 19 there was obtained from 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and piperazine 4-(2-methoxy-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 554.2 (M+H⁺).

Example 67

4-(2-Methoxy-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 18 there was obtained from 4-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and morpholin 4-(2-methoxy-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, m.p. 190.8 – 192.0°.

Example 68

4-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 37 c) there was obtained from 4-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 4-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 503 (M⁺).

Example 69

4-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 4-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 4-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 535 (M⁺).

Example 70

4-(4-Fluoro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 4-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-

- 39 -

benzyl)-methyl-amide and 1-methylpiperazin 4-(4-fluoro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 555 (M^+), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 4-(4-fluoro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 144.5-145.5°.

Example 71

(3R,5S)-2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 20 there was obtained from 4-(4-fluor-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and cis-2,6-dimethylpiperazine (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 570.2 ($M+H^+$), which was treated with fumaric acid in the usual way to give (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:0.5), m.p. 220-223°.

Example 72

4-(4-Fluor-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 19 there was obtained from 4-(4-fluor-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and piperazine 4-(4-fluor-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 542.2 ($M+H^+$), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 4-(4-fluoro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 155-158°C.

Example 73

4-(4-Fluor-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 18 there was obtained from 4-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and Morpholin 4-(4-fluor-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-

- 40 -

5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 543.2 ($M+H^+$).

Example 74

4-(2-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 37 c) there was obtained from 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white solid, m.p.
10 109.5-110°.

The 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid used as the starting substance was obtained as follows:

In an analogous manner to that described in Example 37 a), b) there was obtained from 2-(2-fluoro-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and S-methylisothiurea
15 sulfate followed by saponification 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as a white foam.

Example 75

4-(2-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
20 In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 536.2 ($M+H^+$).

25

Example 76

4-(2-Fluoro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methylpiperazin
30 4-(2-fluoro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 556.1 ($M+H^+$).

- 41 -

Example 77

(3R,5S)-2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 20 there was obtained from 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and cis-2,6-dimethylpiperazine (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 570.2 (M+H⁺).

Example 78

10 4-(4-Fluor-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 19 there was obtained from 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and piperazine 4-(4-fluor-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 542.2 (M+H⁺), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 4-(2-fluoro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 124.8-125.1°.

Example 79

20 4-(2-Fluor-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 18 there was obtained from 4-(2-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and morpholin 4-(2-fluor-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 542 (M⁺).

Example 80

4-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

30 In an analogous manner to that described in Example 37 c) there was obtained from 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white solid, MS (EI): 517 (M⁺).

- 42 -

The 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid used as the starting substance was obtained as follows:

In an analogous manner to that described in Example 37 a), b) there was obtained from 2-(4-fluoro-2-methyl-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylic acid ethyl ester and S-

- 5 methylisothiouraea sulfate followed by saponification 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as a white foam.

Example 81

4-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- 10 In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 549 (M^+).

15 Example 82

4-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methylpiperazin 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 570.2 ($M+H^+$), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 185.0-186.5°.
- 25

Example 83

(3R,5S)-2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- In an analogous manner to that described in Example 20 there was obtained from 4-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and cis-2,6-dimethylpiperazine (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 548.1 ($M+H^+$), which was treated with fumaric acid in the usual way to give (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-
- 30

piperazin-1-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:0.5), m.p. 228-230°.

Example 84

4-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 19 there was obtained from 4-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and piperazine 4-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 556.1 ($M+H^+$), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 4-(2-fluoro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 143-145°.

Example 85

4-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 18 there was obtained from 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and morpholin 4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 557.1 ($M+H^+$).

Example 86

2-Methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 37 c) there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 535 (M^+).

The 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid used as the starting substance was obtained as follows:

In an analogous manner to that described in Example 37 a), b) there was obtained from 3-dimethylamino-2-(naphthalene-1-carbonyl)-acrylic acid ethyl ester and S-

- 44 -

methylisothiurea sulfate followed by saponification 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid as a white foam.

Example 87

2-Methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 568.1 ($M+H^+$).

Example 88

2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methylpiperazin 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white solid, m.p. 170.6-170.9°.

Example 89

(3R,5S)-2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 20 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and cis-2,6-dimethylpiperazine (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide a white foam, MS (ISP): 602.1 ($M+H^+$), which was treated with fumaric acid in the usual way to give (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:0.5), m.p. 247-249°.

Example 90

4-Naphthalen-1-yl-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 19 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and piperazine 4-naphthalen-1-yl-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP):
5 574.2 (M+H⁺), which was treated with fumaric acid in the usual way to give 4-naphthalen-1-yl-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide fumarate (1:1), m.p. 176-178°.

Example 91

2-Morpholin-4-yl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
10

In an analogous manner to that described in Example 18 there was obtained from 2-methylsulfonyl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and morpholin 2-morpholin-4-yl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP):
15 575.1 (M+H⁺).

Example A

Tablets of the following composition are manufactured in the usual manner:

<u>mg/tablet</u>		
20	Active substance	5
	Lactose	45
	Corn starch	15
	Microcrystalline cellulose	34
	Magnesium stearate	1
25	Tablet weight	100

- 46 -

Example B

5 Capsules of the following composition are manufactured:

<u>mg/capsule</u>	
Active substance	10
Lactose	155
Corn starch	30
10 Talc	5
Capsule fill weight	
	200

The active substance, lactose and corn starch are firstly mixed in a mixer and then in a comminuting machine. The mixture is returned to the mixer, the talc is added thereto and mixed thoroughly. The mixture is filled by machine into hard gelatine capsules.

15 Example C

Suppositories of the following composition are manufactured:

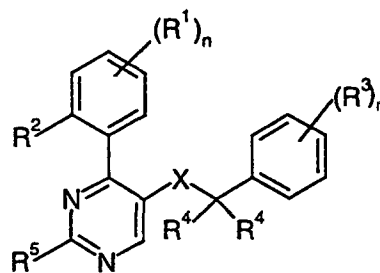
<u>mg/supp.</u>	
Active substance	15
Suppository mass	1285
20	Total 1300

The suppository mass is melted in a glass or steel vessel, mixed thoroughly and cooled to 45°C. Thereupon, the finely powdered active substance is added thereto and stirred until it has dispersed completely. The mixture is poured into suppository moulds of suitable size, left to cool, the suppositories are then removed from the moulds and packed
25 individually in wax paper or metal foil.

- 47 -

Claims

1. Compounds of the general formula



wherein

5 R^1 is halogen; R^2 is hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkoxy; R^1 and R^2 may be together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; R^3 is halogen, trifluoromethyl, lower alkyl or lower alkoxy; R^4 is hydrogen or lower alkyl;

10 R^5 is lower alkyl, lower alkoxy, amino, phenyl, hydroxy-lower alkyl, cyano-lower alkyl, carbamoyl-lower alkyl, pyridyl, pyrimidyl, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazinyl, which is optionally substituted by one or two lower alkyl groups or by hydroxy-lower alkyl, $-(\text{CH}_2)_n$ -morpholinyl, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidinyl, $-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -imidazolyl, lower alkyl-sulfanyl, lower alkyl-sulfonyl, benzylamino, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 15 $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morpholinyl, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinyl or $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$; and

 n is 0 - 2; X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ or $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

20

2. A compound according to claim 1, wherein X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, R^4 is methyl and R^5 is piperazinyl, optionally substituted by one or two methyl groups.

3. A compound according to claim 2, which is

- 48 -

- 4-(2-bromo-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-4-(2-bromo-phenyl)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
- 5 4-(2-bromo-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-chloro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-4-(2-chloro-phenyl)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic
- 10 acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-chloro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
- 15 (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-piperazin-1-yl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-methoxy-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-
- 20 bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-methoxy-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
- 25 4-(4-fluoro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-fluoro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
(3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic
- 30 acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(4-fluor-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
- 35 (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

- 49 -

4-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

5 (3R,5S)-2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid
(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and

4-naphthalen-1-yl-2-piperazin-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

4. A compound according to claim 1, in which X is $-C(O)N(R^4)-$, R^4 is methyl and
10 R^5 is morpholinyl or $-O(CH_2)_2$ -morpholinyl.

5. A compound according to claim 4, which is

4-(2-bromo-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

4-(2-chloro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-
15 trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

4-(2-chloro-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

2-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

20 4-(2-methoxy-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and

25 2-morpholin-4-yl-4-naphthalen-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

6. A compound according to claim 1, in which X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, R^4 is methyl and R^5 is $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ or $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

7. A compound according to claim 6, which is

30 4-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

4-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

- 50 -

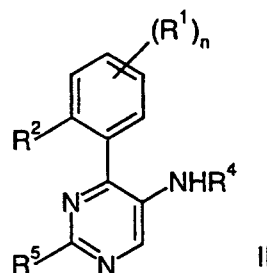
- 4-(2-chloro-phenyl)-2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide or
 5 2-(3-dimethylamino-propoxy)-4-o-tolyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

8. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1-7 and pharmaceutically acceptable excipients.

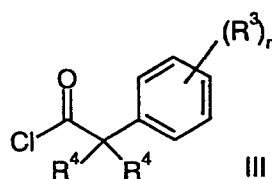
9. A medicament according to claim 8 for the treatment of diseases related to the
 10 NK-1 receptor antagonists.

10. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1, which process comprises

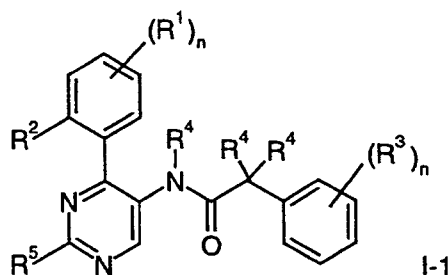
- a) reacting a compound of formula



- 15 with a compound of formula



to a compound of formula

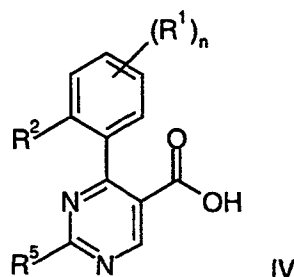


wherein R^1 - R^5 and n have the significances given in claim 1,

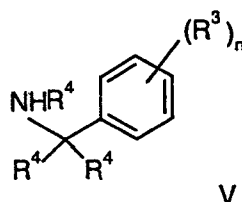
20 or

- 51 -

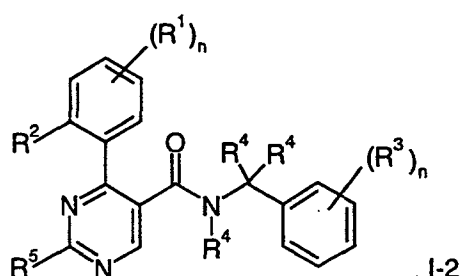
b) reacting a compound of formula



with a compound of formula



5 to give a compound of formula

wherein R^1 - R^5 and n have the significances given in claim 1, orc) modifying one or more substituents R^1 - R^5 within the definitions given above, and

if desired, converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid

10 addition salt.

11. A compound according to any one of claims 1-7, whenever prepared by a process as claimed in claim 10 or by an equivalent method.

12. The use of a compound in any one of claims 1-7 for the treatment of diseases related to the NK-1 receptor or for the manufacture of a medicament useful in the

15 treatment of diseases.

13. The invention as hereinbefore described.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

~~PATENTE DE INVENCION~~

MODELO DE UTILIDAD []

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

~~COMPLETA~~

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02039590 00002000

Folios: 149

Fecha: Fecha (AMD): 2020-05-29 16:11:43

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-39590

Fecha: 30 de Mayo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623 del
libro de Protocolo N^o 259, obra el poder
N^o 15.256 conferido por F. HOFFMANN LA
ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO
LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-39590

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 el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| 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

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., 30 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

158
150

2000-06-27
430

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-39590

Concepto Técnico no 991 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/505

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., Junio 27/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

159

151

2000-06-27
372

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 997

EXPEDIENTE N° 0-39590

IPC A61K 31/505

Debe tenerse en cuenta que el símbolo de la unidad de medida de temperatura debe representarse según el sistema exigido (sistema internacional). Por este motivo, debe revisarse y corregirse dicho símbolo en el texto de la solicitud, ya que de la forma en la cual se encuentra representado no indica unidad de temperatura sino una unidad de medida de ángulo. Esto se presta para confusión.

Debe tenerse en cuenta que en el capítulo descriptivo hace falta la página 79, ya que de la página 78 pasa a 80 y del ejemplo 105 se pasa al ejemplo 108.

Debe tenerse en cuenta que cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado grupo es inferior, debe especificarse claramente el número de carbonos que se tienen en cuenta para clasificar dicho grupo como tal; ya que por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece: "alquilo inferior", no puede precisarse el número de carbonos que tiene el grupo alquilo. Esto con el fin de poder precisar y delimitar el alcance de la invención.

En la reivindicación 1 y en el capítulo descriptivo (folio 7) se debe especificar claramente a que corresponde R^4 , ya que no se indican los sustituyentes a los cuales representa este radical, sin embargo se establece 2 veces sustituyentes para R^4 . Esto se presta para confusión.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, es necesario corregir las reivindicaciones 14 y 15 de forma tal que no se reivindique el uso de compuestos de la invención, sino el compuesto como tal.

Al corregir la reivindicación 1, se debe corregir el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático.

Al corregir las reivindicaciones se debe anexar nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm.

Santa Fe de Bogotá D.C., 27 de junio de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

152
2000-07-06
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-39590

AUTO 1935

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado de la Sociedad 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 complementé 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

04 JUL 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA
202022