

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039590 00000001

Folios: 54

Fecha (AMD): 2000-08-15 15:36:58

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G..-Solicitud de Patente de
Invencción para "DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIMIDINA".-
Clase A.61.-Expediente número 00-039.590.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de 29 de Mayo de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificada por Estado de Julio 6 del mismo año.

2. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Nuevas páginas 2, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 35, 40, 41, 42, 46, 48, 21, 51, 52, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 77, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96 y 97 del texto de la descripción y las reivindicaciones **que reemplazan las originalmente presentadas** bajo los mismos números en las cuales:

(a) Se han corregido las unidades de temperatura citadas en la descripción, las cuales corresponden a "grados Celsius (°C)", como así se establece en la página 21 de la descripción;

(b) Se presenta la página 79 de la descripción, la cual fue omitida involuntariamente en el momento de la presentación de la solicitud;

(c) Se han modificado las reivindicaciones 1 y 8 con el fin de reemplazar el término "inferior" por la expresión "C₁-C₇". El sustento para dicha modificación se encuentra en la página 6 de la descripción;

(d) Se ha modificado la página 2 de la descripción y la reivindicación 1, con el objeto de reemplazar la expresión "....-O-(CH₂)_{n+1}N(R⁴)₂, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo...." por

154

la expresión correcta "...-O-(CH₂)_n+1N(R⁴)₂", en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo....", dentro de los radicales correspondientes al grupo R⁵. La mención del grupo R⁴ en lugar del grupo R⁴" fue debida a un error de transcripción;

(e) Se ha modificado el preámbulo de la reivindicación 8, con el objeto de reemplazar la expresión "Un compuesto, en el que X es...." por la expresión correcta "Un compuesto **de acuerdo con la reivindicación 1**, en el que X es.....". La omisión involuntaria de la dependencia en la reivindicación 8 fue debida a un error de transcripción.

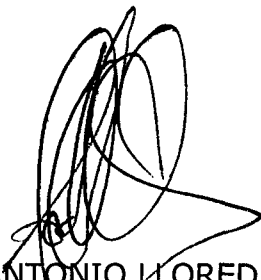
(f) Se han modificado las reivindicaciones 14 y 15 con el fin de proteger en primer lugar el compuesto novedoso de fórmula I de la presente invención y posteriormente su aplicación, como así lo requiere el señor Examinador.

(2) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química (I) del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y

(3) Extracto en sus dos formas, que reemplaza el originalmente presentado, en el cual se ha incluido la reivindicación 1 que ha sido modificada.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

Nota .

Se retiro el folio 159 correspondiente al extracto para publicacion y el 158 que corresponde a la tarjeta de extracto temático, para archivarla .

202040



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Enterprise Content Management & BPM

155

Expediente No		No de Folio
10.039 590-		
Item	No de unidades	✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

con: arte final

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 - 6o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 212 6426 - 235 88 46 - 346 1279 - 345 8042

BOGOTA - COLOMBIA S.A.

F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

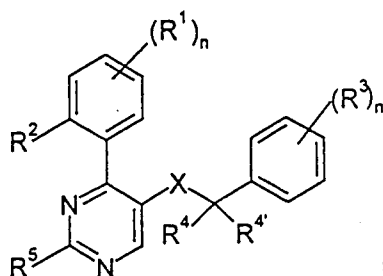
SOLICITUD DE PATENTE DE IVENCION

EXPEDIENTE No. 00-039.590

ARTE FINAL

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general

5



en donde

10

R^1 es hidrógeno ó halógeno;

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

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

R^5 es alquilo inferior, alcóxilo 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 $\text{R}^{4''}$ es hidrógeno ó alqui-

20

25

189,5°C.

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°C, 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⁺).

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°C, el cual se metiló como se describe en el Ejemplo 1 b), obteniéndose ácido 2-metil-4-

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-
10 lueno, se añadieron durante 1 hora 18,21 g (152 mmol) de
N,N-dimetilformamida-dimetilacetal disueltos en 100 ml de
tolueno. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a
100°C. 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 acetami-
dinhidrocloruro. 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°C. El
solvente se evaporó, el residuo se distribuyó entre 100 ml
de H₂O y 100 ml de CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo dos ve-
ces con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se

159

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°C.

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°C.

160

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°C, 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-diclorobencil)-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°C, 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-diclorobencil)-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

161

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°C, 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°C-195°C, 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°C-144°C. 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 hidrocloreuro 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

20 De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 d), a 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°C-173°C.
25

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

163

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°C-146,9°C.

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
20 etil éster y N,N-dimetilformamida-dimetilacetal, se obtuvo 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-

164

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

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°C-141°C.

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

165

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°C.

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-cloroperbenzóico (70%) a 5°C 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^+).

166

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°C.

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°C.

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

167

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-
5 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
10 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-
15 etilamino)-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 109,5-110,3°C.

Ejemplo 22

Ácido 4-fenil-2-piperidin-1-il-pirimidin-5-carboxílico
20 (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
25 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-

168

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°C-102°C.

Ejemplo 29

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

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 forma de sólido incoloro, p.f. 161°C-163°C. 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 hidrocloreuro 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

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°C. 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°C.

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 sa-
25 ponificación como se describe en el Ejemplo 3c), se obtuvo ácido 2-hidroximetil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico.

170

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-carbamoil]-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-tri-
fluorometil-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°C. 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-carbamoil]-4-fenil-
pirimidin-2-il-metil éster en forma de aceite viscoso inco-
loro, MS (ISP): 548,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

A una solución de 0,40 g (0,73 mmol) de ácido metano-
sulfónico 5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-carba-
moil]-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 extra-
jo tres veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas com-

171

dimetilformamida y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a 90°C. 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-

172

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°C.

173

pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-
metil-amida y ácido 3-cloroperbenzóico, 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°C.

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

174

(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°C.

15

Ejemplo 49

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

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⁺).

25

p.f.151,5- 152,5°C.

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°C.

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)-

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

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-

177

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-ilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de espuma de color blanco, p.f. 190,8-192,0°C.

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-cloroperbenzónico, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-
10 fenil)-2-metilsulfonilpirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-tri-
fluorometil-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)-me-
20 til-amida y 1-metilpiperazina, se obtuvo ácido 4-(4-fluoro-
fenil)-2-(4-metil-piperazina-1-il)-pirimidin-5-carboxílico
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de es-
puma 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 fu-
marato (1:1), p.f. 144,5-145,5°C.

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°C.

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°C.

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-dimetilamino-acrílico etil éster y sulfato de S-metilisotiourea seguido

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-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-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-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-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:1), p.f.
25 124,8°C-125,1°C.

182

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-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-(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-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-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-pirimidin-5-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida fumarato (1:1), p.f. 185,0-186,5°C.

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-(4fluoro-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-(3,5dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluoro-2-metil-
- 10 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-
- 15 carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida fumarato (1:0,5), p.f. 228-230°C.

Ejemplo 84

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

20 amida

- 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-
- 25 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-

184

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

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)-me-
til-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 co-
lor 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-
20 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-carbo-
25 xílico 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-

789
185

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°C.

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°C.
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°C.

187

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°C-128°C.

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⁺).

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-cloroperbenzóico (70%) a 5°C 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

189

Ejemplo 106

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

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 26, a
5 partir de ácido 2-metanosulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metilamida y 2-dimetil-aminoetanol, se obtuvo ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida en forma de aceite de color amarillo claro, MS (EI):
10 465,3 (M+H⁺) .

Ejemplo 107

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

A una solución de 2,60 g (9,99 mmol) de ácido 2-
15 metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico en 70 ml de CH₂Cl₂, 2,78 ml (19,98 mmol) de trietilamina, 1,34 g (9,99 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 1,91 g (9,99 mmol) de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbo-diimida, se añadieron 1,78 g (11,99 mmol) de (3,5-dimetoxi-bencil)-
20 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 reextraieron con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se
25 evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 40:1), obteniéndose 3,20 g (82%) de ácido 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-carboxílico (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida en forma de aceite de color amari-

190

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°C , 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^+).

195
191

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°C 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-

192

metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-isobutiramida en forma de sólido de color blanco, p.f. 124-125°C, 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°C 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

103

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°C-151°C, 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 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetato de etilo}$) 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°C-152°C, MS (ISP): 567,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

194

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°C-144°C 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°C - 141°C MS (ISP): 569,2 (M+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 (M+H⁺).

700
196

Ejemplo C

Se fabrican supositorios con la siguiente composición:

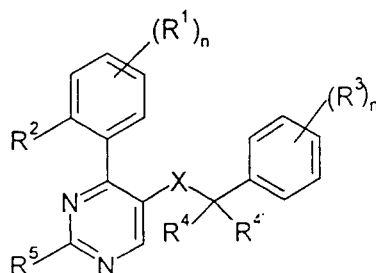
	mg/supositorio
Substancia activa	15
Masa del supositorio	1285
Total	1300

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.

20
197

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_7 ó alcóxilo C_1-C_7 ;

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

R^3 es halógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_7 ó alcóxilo C_1-C_7 ;

$R^4/R^{4'}$ son independientemente uno de otro hidrógeno ó alquilo C_1-C_7 ;

R^5 es alquilo C_1-C_7 , alcóxilo C_1-C_7 , amino, fenilo, hidroxialquilo C_1-C_7 , cianoalquilo C_1-C_7 , carbamoíloalquilo C_1-C_7 , piridilo, pirimidilo, $-(CH_2)_n$ -piperazinilo, el cual se encuentra substituido opcionalmente por uno o dos grupos alquilo C_1-C_7 ó por hidroxialquilo C_1-C_7 , $-(CH_2)_n$ -morfolinilo, $-(CH_2)_n$ -piperidinilo, $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolilo, alquilo C_1-C_7 -sulfanilo, alquilo C_1-C_7 -sulfonilo, bencilamino, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinilo ó $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, en donde $R^{4''}$ es hidrógeno ó alqui-

28
198

lo C₁-C₇; 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 R⁵ 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,

203
199

-92-

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
5 (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,

ácido (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-metoxi-
10 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,

ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-
15 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-

204
200

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-

78

201

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.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que X es $-N(R^{4''})C(O)-$, $R^{4''}$ es metilo y R^5 es
morfolinilo ó piperazinilo, substituído opcionalmente por
alquilo C_1-C_7 .

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

206
202

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.

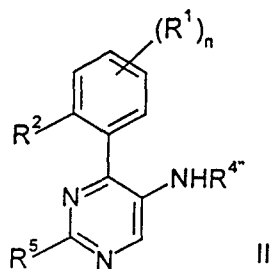
5 10. Un medicamento que contenga uno o más compuestos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y los excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con anta-
10 gonistas 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

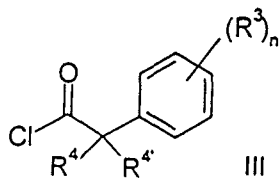
a) la reacción de un compuesto de fórmula

15



20

con un compuesto de fórmula

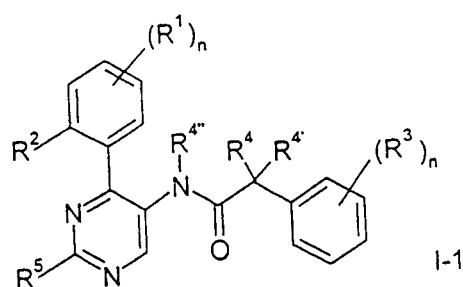


25

para dar un compuesto de fórmula

203

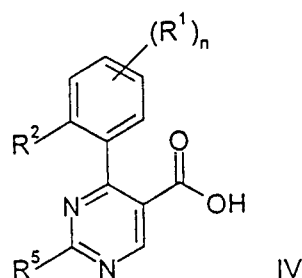
5



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

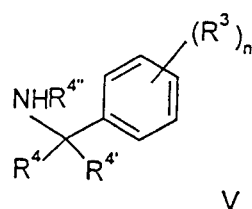
10

b) la reacción de un compuesto de fórmula



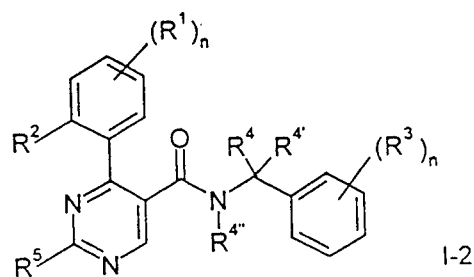
15

con un compuesto de fórmula



20

para dar un compuesto de fórmula



25

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 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. Un compuesto de la formula I en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para ser usado en el tratamiento de enfermedades.

15. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para ser usado en 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.

205

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

2002-03-19
372

Folio 209

Radicación no 00-39590

Concepto Técnico no 491

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/505

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

- Se anexan nuevos párrafos 2, 22, 23, 25-31, 33, 35, 40-42, 46, 48, 51, 52, 56, 57, 60-63, 65, 67-72, 77, 79, 82-87 y 89 del texto de la descripción (Folio 160 a 200) y nuevo capítulo reivindicatorio (Folio 201 a 208).
- Se presentan los artes finales de la fórmula química del invento según lo requerido.
- Se adjunta nuevo extracto para publicación y tarjeta de archivo temático.

EXAMINADOR TÉCNICO

202040

Bogotá D. C., Marzo 19, 2002.



206

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Folio 210

2002-06-27
416

2020
Bogotá, D.C.

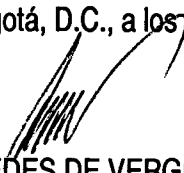
Doctor(a)
JOSÉ ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-39590
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	665
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los 16 ABR. 2002


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 20-04-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-02. El término hábil señalado por la ley expiró el 24-09-02 y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202040

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia