



QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** 00-39601

54. **TITULO** "DERIVADOS DE 5-FENIL-PIRIMIDINA"

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/505

71. **SOLICITANTE** F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA

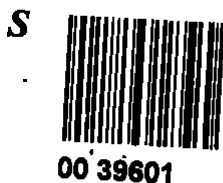
T.P. 10.784
Código 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 29 MAYO 2000

202037

05

SS



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G. 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 41 61 6881111

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Ver Anexo

Identificación

Dirección Ver Anexo

Ciudad Ver Anexo Teléfono 41 61 6881111

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "DERIVADOS DE 5-FENIL-PIRIMIDINA"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

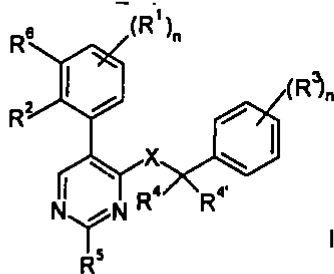
(33) País EPO (32) Fecha 31-05-99 (31)No. Solicitud 99110482.9

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 invención se refiere a compuestos de la fórmula general:



en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

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

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

R^4/R^4'' son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

R^5 es alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -piperazinilo, $-(CH_2)_n$ -morfolinilo opcionalmente substituido con alquilo inferior, $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinilo, alquilo inferior-sulfanilo, alquilo inferior-sulfonilo, bencilamino, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, ó $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$ en donde $R^{4''}$ es hidrógeno o alquilo inferior;

R^6 es hidrógeno;

R^2 y R^6 ó R^1 y R^6 pueden ser juntamente con los dos átomos de carbono del anillo, $-CH=CH-CH=CH-$, con la condición de que n para R^1 sea 1;

n es independientemente 0 - 2; y

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

y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I tienen una elevada afinidad para el receptor de la NK-1. Son por lo tanto, de utilidad para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con este receptor.

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista: SI

Copia certificada de la primera solicitud: EPO 99110482.9 de fecha 31-05-99 ☒

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior.

Traducción Simple No. 0254 de fecha 05-05-00 de Eduardo Calado Noguera ☒

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos, planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propietarios según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms ☐

Otros Documentos ☒

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería ☒

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

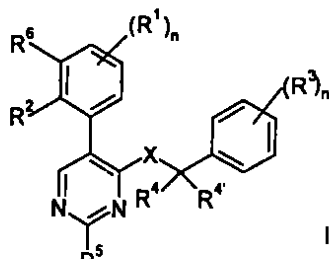
FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general:



ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 15.256 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: <u>SI</u> | |
| Copia certificada de la primera solicitud: EPO 99110482.9 de fecha 31-05-99 | ☒ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior. | |
| Traducción Simple No. 0254 de fecha 05-05-00 de Eduardo Calado Noguera | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☒ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO FLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

ANEXO

- (1) Michael Bös
3550 Jeanne Mance, App. E 1906, Montreal, Quebec H2X 3P7,
Canadá
- (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

CIUDADES

- (1) Montreal
- (2) Rheinfelden
- (3) Basle
- (4) Birsfelden
- (5) Magden
- (6) Oberwil
- (7) Rheinfelden



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 88039681 88000000 Folios: 128
 MIT : 800176089-2 Fecha (AMD): 2000-05-29 16:19:59
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 26,204
 FECHA : ABRIL 26 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000659	8,700.00
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000660	5,986,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

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. 99110482.9), 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.

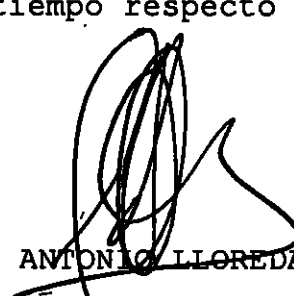
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la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

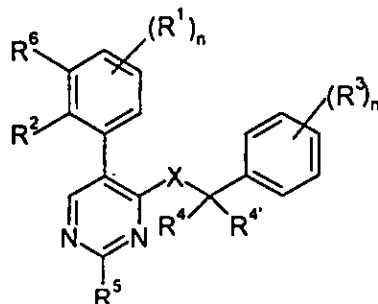
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

6

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general:



en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

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

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

$R^4/R^{4'}$ son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

R^5 es alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -piperazinilo, $-(CH_2)_n$ -morfolinilo opcionalmente substituido con alquilo inferior, $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinilo, alquilo inferior-sulfanilo, alquilo inferior-sulfonilo, bencilamino, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, ó $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$ en donde $R^{4''}$ es hidrógeno o alquilo inferior;

R^6 es hidrógeno;

R^2 y R^6 ó R^1 y R^6 pueden ser juntamente con los dos átomos de carbono del anillo, $-CH=CH-CH=CH-$, con la condición de que n para R^1 sea 1;

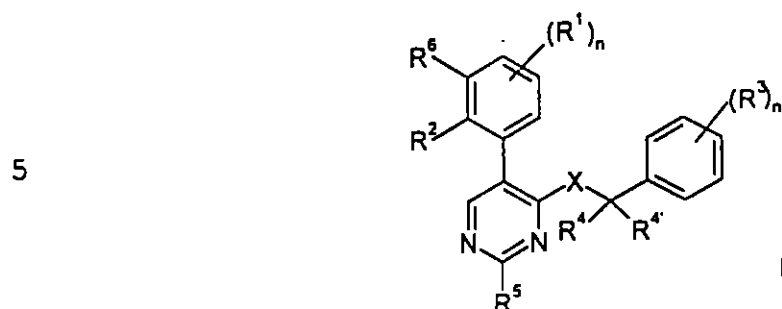
n es independientemente 0 - 2; y

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

y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I tienen una elevada afinidad para el receptor de la NK-1. Son por lo tanto, de utilidad para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con este receptor.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general



en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alco-
xilo inferior;

15 R^3 es halógeno, trifluorometilo, alcoxilo inferior o
alquilo inferior;

$R^4/R^{4'}$ son independientemente entre sí, hidrógeno o al-
quilo inferior;

R^5 es alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino,
20 hidroxilo, hidroxialquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -piperazinilo,
 $-(CH_2)_n$ -morfolinilo opcionalmente substituido con alquilo
inferior, $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morfolinilo,
 $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinilo, alquilo inferior-sulfanilo, alqui-
lo inferior-sulfonilo, bencilamino, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$,
25 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, ó $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$
en donde $R^{4''}$ es hidrógeno o alquilo inferior;

R^6 es hidrógeno;

R^2 y R^6 ó R^1 y R^6 pueden ser juntamente con los dos
átomos de carbono del anillo, $-CH=CH-CH=CH-$, con la condi-
30 ción de que n para R^1 sea 1;

n es independientemente 0 - 2; y

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

y a las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales se caracterizan por sus valiosas propiedades terapéuticas. Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P). La sustancia P es un undecapéptido que se encuentra en la naturaleza, perteneciente a la familia taquiquinina de los péptidos, recibiendo esta última dicho nombre debido a su rápida acción contráctil sobre el tejido extravascular del músculo liso.

El receptor de la sustancia P es un miembro de la superfamilia de receptores copulados con la proteína G.

Los receptores neuropéptidos de la sustancia P (NK-1) están ampliamente distribuidos a través del sistema nervioso de los mamíferos (especialmente en el cerebro y en los ganglios espinales), el sistema circulatorio y los tejidos periféricos (especialmente en el duodeno y el yeyuno), y están implicados en la regulación de un número de procesos biológicos diversos.

Las acciones centrales y periféricas de la sustancia P taquiquinina de mamíferos, ha sido relacionada con numerosas condiciones inflamatorias, incluyendo la migraña, artritis reumatoide, asma, y la enfermedad inflamatoria del intestino así como también la mediación de reflejos eméticos y la modulación del sistema nervioso central (CNS), trastornos tales como la enfermedad de Parkinson (Neurosci.

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

La evidencia de la utilidad de los antagonistas del receptor de la taquiquinina, en el dolor, dolor de cabeza, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de la retirada de la morfina, cambios cardiovasculares, edemas tales como el edema causado por lesiones térmicas, enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide, asma/hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo las rinitis alérgicas, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, lesiones oculares y enfermedades oculares inflamatorias, está estudiada en el trabajo "Receptor de la taquiquinina y antagonistas del receptor de la taquiquinina", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993.

Además, se están desarrollando antagonistas del receptor de la neuroquinina 1, para el tratamiento de un número de trastornos fisiológicos relacionados con un desequilibrio excesivo de la taquiquinina, en particular la sustancia P. Ejemplos de las condiciones en las cuales se ha implicado la sustancia P, incluyen trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad, depresión y psicosis (WO 95/16679, WO 95/18124 y WO 95/23798).

Los antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 son adicionalmente útiles para el tratamiento de la enfermedad de la defecación y para el tratamiento del vómito inducido.

Además, en The New England Journal of Medicine ("Nueva

revista inglesa de Medicina"), vol. 340, n° 3, 190-195, 1999, se ha descrito la reducción de la emesis inducida por cisplatina mediante un antagonista selectivo del receptor de la neuroquinina-1.

5 Son objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, la preparación de los compuestos mencionados más arriba, los medicamentos que los contienen y su elaboración así como también el empleo de los compuestos mencio-
10 nados más arriba en el control o prevención de enfermedades, especialmente las enfermedades y trastornos de la clase mencionada anteriormente, o en la elaboración de los correspondientes medicamentos.

Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la pre-
15 sente invención son aquellas que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos o emesis, mediante la administración de los antagonistas del receptor de la NK-1. Un episodio depresivo importante ha sido defi-
20 nido como un período de por lo menos dos semanas durante las cuales, durante la mayor parte del día y casi cada día hay un ánimo abatido o pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades

Las siguientes definiciones de los términos gene-
25 rales empleados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal

o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

Los grupos alquilo preferidos son los grupos con
5 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxilo inferior" significa un grupo en donde los radicales alquilo son como se ha definido más arriba, y los cuales están unidos por medio de un átomo de oxígeno.

10 El término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor y bromo.

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

Compuestos ejemplarmente preferidos son aquellos en
20 los que X es $-C(O)N(R^4)-$, en donde R^4 es metilo y R^5 es $-(CH_2)_n$ -piperazinilo, opcionalmente substituido con metilo, y n es 0 ó 1, por ejemplo, los siguientes compuestos:

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

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

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-carboxílico.

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

Un ejemplo de dichos compuestos es la

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

Son también preferidos aquellos compuestos en los cuales X es $-C(O)N(R^{4''})-$, en donde $R^{4''}$ es metilo y R^5 es $-NH(CH_2)_{n+1}N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_n-NH(CH_2)_{n+1}N(CH_3)_2$, ó $-O(CH_2)_{n+1}N(CH_3)_2$ en donde n es 1 ó 2, por ejemplo los compuestos siguientes:

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

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico,

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

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

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pi-

rimidin-4-carboxílico,

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

5 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-4-car-
boxílico,

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

10 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxíli-
co,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-propoxi)-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-

15 carboxílico,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piri-
midin-4-carboxílico,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
20 2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimi-
din-4-carboxílico ó

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5-(2-cloro-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pi-
rimidin-4-carboxílico.

25 Son también preferidos aquellos compuestos en los cua-
les X es $-\text{CON}(\text{R}^{4''})_2$ y $\text{R}^{4''}$ es metilo y R^5 es SCH_3 , por ejem-
plo, los siguientes compuestos:

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

2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico ó

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico.

- 5 Otros compuestos preferidos son aquellos en los cuales X es $-\text{CON}(\text{R}^{4''})_2$ y $\text{R}^{4''}$ es metilo y R^2 y R^6 ó R^1 y R^6 son juntamente con los dos átomos del anillo de carbono, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, por ejemplo, los siguientes compuestos:

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

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico,

15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, o
20

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

- Otros compuestos preferidos son aquellos en los cuales
25 X es $-\text{N}(\text{R}^{4''})\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^{4''}$ es alquilo inferior y R^5 es $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazinilo, opcionalmente substituido con alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -morfolinilo, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ó $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{CH}_3)_2$, por ejemplo los siguientes compuestos:

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-me-

til-piperazin-1-il)-5-o-tolil-pirimidin-4-il]-isobutiramida,

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

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

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

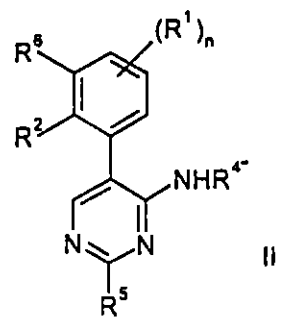
10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida, ó

15 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida.

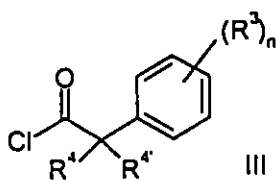
Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos ya conocidos en la especialidad, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos más adelante, el cual procedimiento comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula



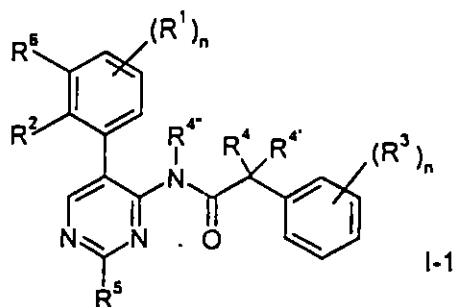
con un compuesto de fórmula

11



5

para dar un compuesto de fórmula



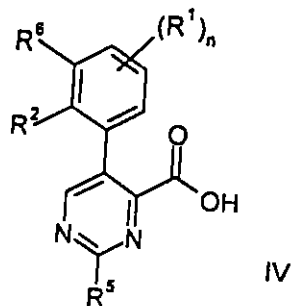
10

en donde R^1 - R^5 y n tienen los significados indicados más arriba,

ó

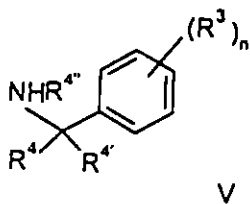
15

b) reacción de un compuesto de fórmula



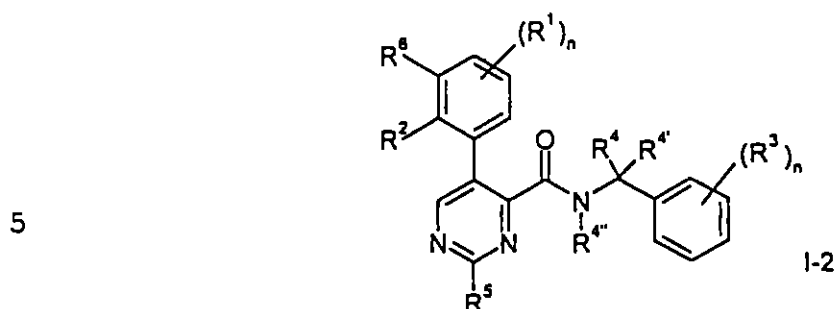
20

con un compuesto de fórmula



25

para dar un compuesto de fórmula



10 en donde R^1 - R^5 y n tienen los significados indicados más arriba, o

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

15 De acuerdo con la variante a) del procedimiento, un compuesto de fórmula II, por ejemplo la [5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-il]-metil-amina, se desprotege con KHMDS (hexametildisilazida de potasio en THF a 0°C durante 1 hora y se añade un compuesto de fórmula III, 20 por ejemplo cloruro de 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-2-metil-propionilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Un disolvente típico es la N,N-dimetilformamida. El compuesto deseado de fórmula I-1 se obtiene con buenos rendimientos.

25 La variante b) del procedimiento 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 efectúa de una manera convencional, por ejemplo en un disol-

vente tal como el diclorometano en presencia de Net_3 , EDCI (hidrocloruro de (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida) y HOBT (1-hidroxibenzotriazol). La mezcla se agita durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. El
 5 producto deseado se obtiene después de la purificación, con buenos rendimientos.

La formación de la sal se efectúa a temperatura ambiente de acuerdo con métodos ya conocidos de por sí, y que son familiares a cualquier persona experta en la especiali-
 10 dad. Entran en consideración no solamente las sales con ácidos inorgánicos sino también las sales con ácidos orgánicos. Hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metansulfonatos, p-toluen-sulfonatos y similares son ejemplos de dichas sales.

Los siguientes esquemas 1-6 describen el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I con más detalle. Los materiales de partida de fórmulas III, VIII, IX, XII, XIII, XVI, XVII y XII son compuestos ya co-
 15 conocidos y pueden ser preparados de acuerdo con métodos ya conocidos en la especialidad.
 20

En los esquemas se utilizan las siguientes abreviaturas:

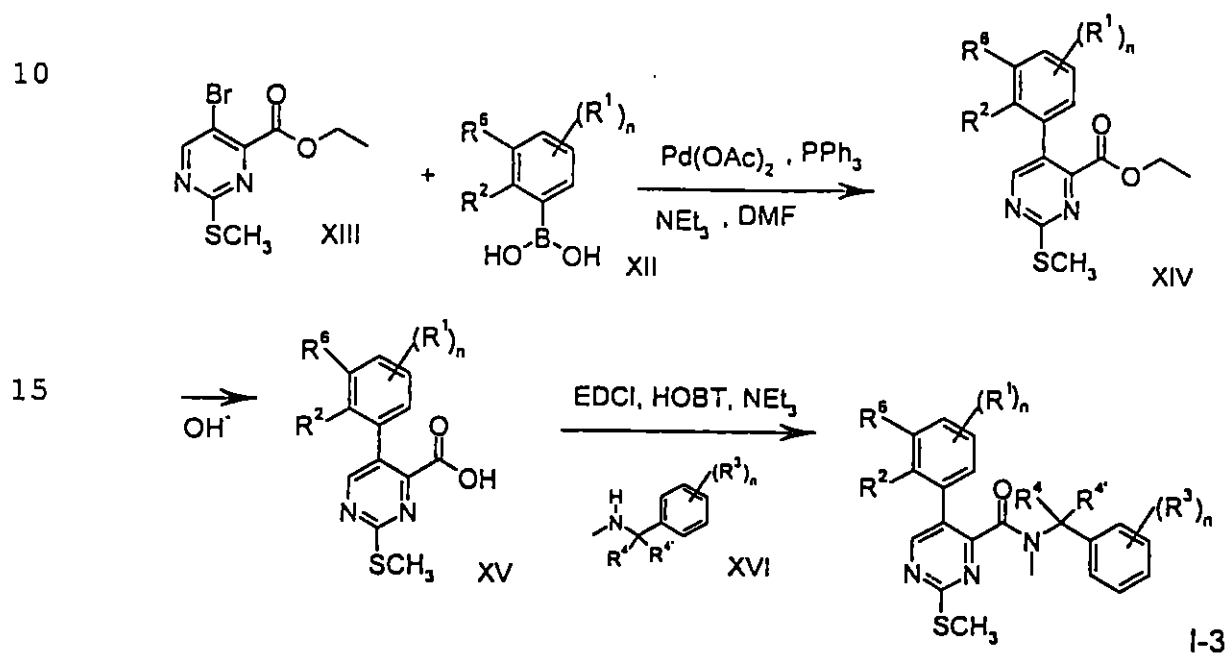
	THF	tetrahidrofurano
	DIPEA	N-etildiisopropil-amina
25	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	EDCl	hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	m-CPBA	ácido m-cloroperbenzoico

Los sustituyentes R^1 - R^6 están indicados más arriba.

A es un grupo amina tal como amino, piperazinilo, opcionalmente substituido con alquilo inferior, morfolinilo, imidazolilo, piperidinilo, bencilamino ó $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$ y B es alcoxilo inferior, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -

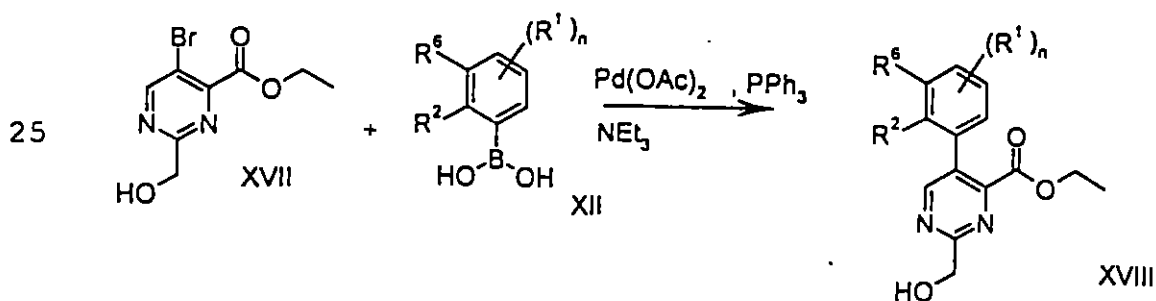
5 morfolinilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinilo, ó $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$;

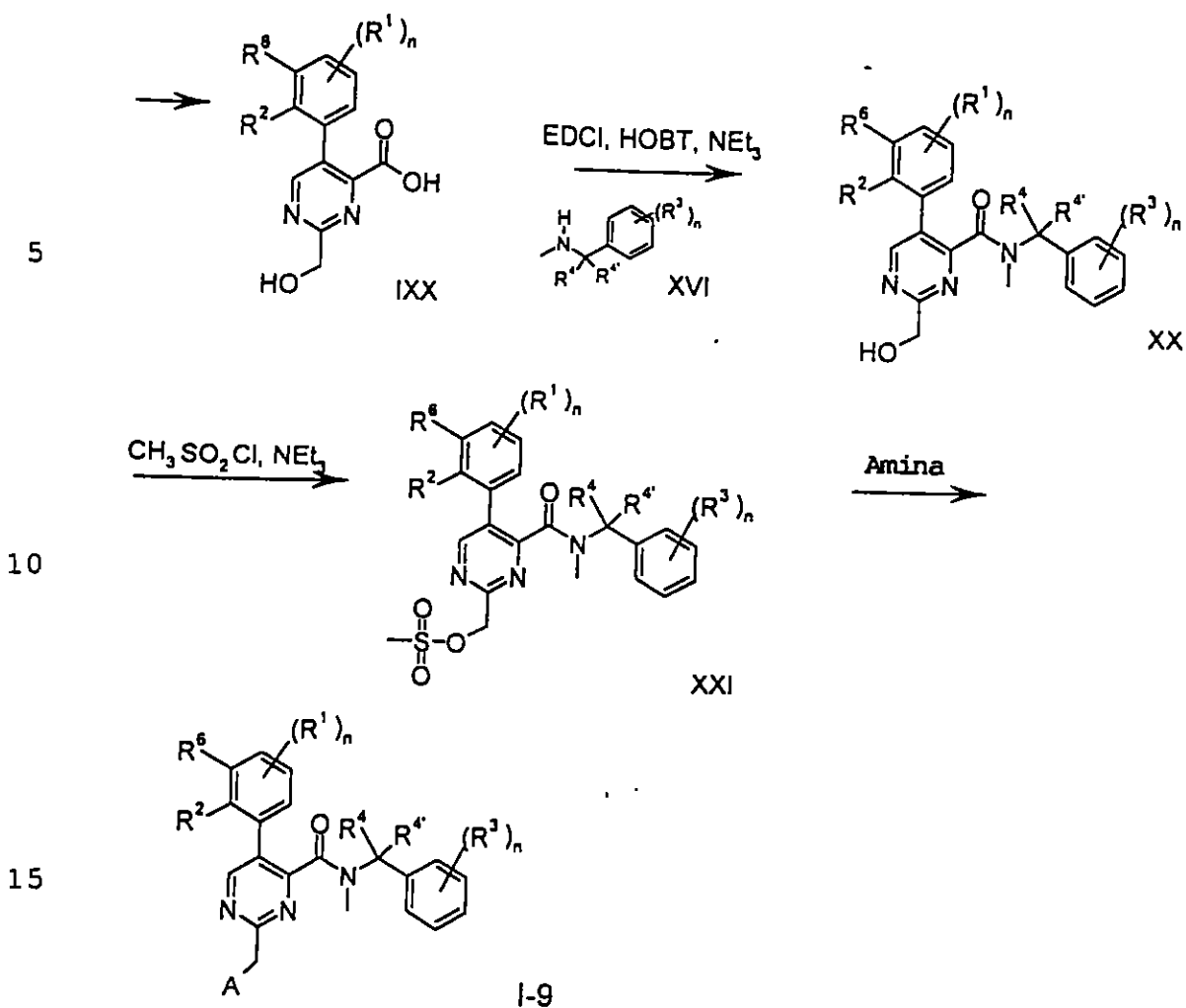
Esquema 2



Los sustituyentes vienen indicados más arriba.

Esquema 3

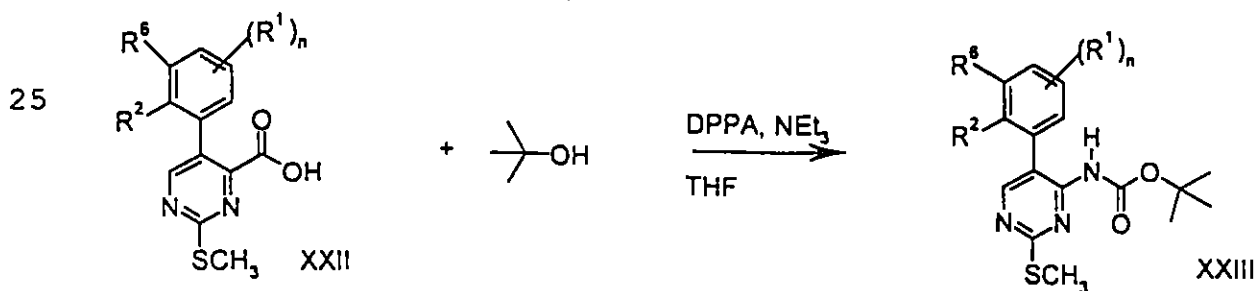


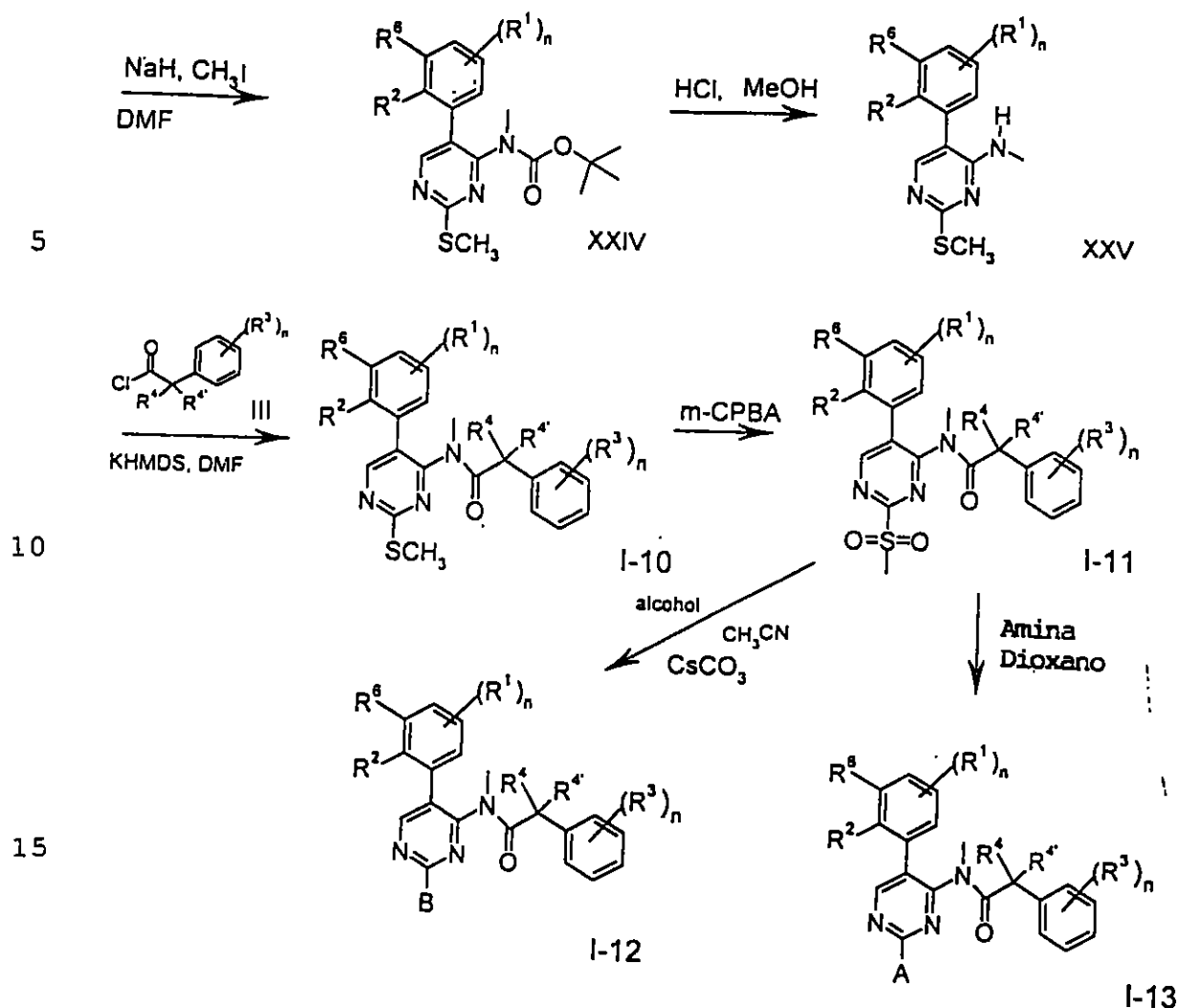


Los substituyentes R^1 - R^6 vienen indicados más arriba.

A es un grupo amina tal como amino, piperazinilo, opcionalmente substituido con alquilo inferior, morfolinilo, imidazolilo, piperidinilo, bencilamino ó $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$.

Esquema 4





Los sustituyentes R¹-R⁶ vienen indicados más arriba. A es un grupo amina tal como amino, piperazinilo, opcionalmente substituido con alquilo inferior, morfolinilo, imidazolilo, piperidinilo, bencilamino ó -NH-(CH₂)_{n+1}N(R^{4''})₂ y B es alcoxilo inferior, -O-(CH₂)_{n+1}-morfolinilo, -O-(CH₂)_{n+1}-piperidinilo, ó -O-(CH₂)_{n+1}N(R^{4''})₂;

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se ha

descubierto que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P).

Los compuestos fueron estudiados de acuerdo con los
5 ensayos que se describen a continuación.

La afinidad de los compuestos de ensayo para el receptor de la NK₁ se evaluó en los receptores de la NK₁ humana en células CHO infectadas con la NK₁ humana (empleando el sistema de expresión del virus Semliki) y marcados radioac-
10 tivamente con [³H]sustancia P (concentración final 0,6 nM). Se efectuaron ensayos de unión en tampón HEPES (50 mM, pH 7,4) conteniendo BSA (0,04%), leupeptina (8 µg/ml), Mn Cl₂ (3mM) y fosforamidona (2 µM). Los ensayos de unión consistieron en 250 µl de suspensión de membrana (1,25 x 10⁵
15 células/tubo de ensayo), 0,125 µl de tampón de agente desplazante y 125 µl de [³H]sustancia P. Las curvas de desplazamiento se determinaron con por lo menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente después de lo
20 cual los contenidos de los tubos se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros GF/C empapados previamente durante 60 minutos con PEI (0,3%) con 2x2 ml lavados de tampón HEPES (50 mM, pH 7,4). La radioactividad retenida sobre las fibras se midió mediante conteo del centelleo. Todos
25 los ensayos se efectuaron por triplicado en por lo menos 2 experimentos separados.

La afinidad al receptor de la NK-1, expresada como pK_i, está en el margen de 8,00-9,30 para los compuestos

preferidos. Ejemplos de dichos compuestos son:

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-carboxílico	8,21
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil)-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico	8,66
3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil)-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico	8,43
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil)-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	8,84
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida	9,18

Los compuestos de fórmula I así como sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, p. ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía oral, p. ej. en forma de comprimidos, comprimidos lacados, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p. ej. en forma de supositorios, o por vía parenteral, p. ej. en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición
ácida farmacéuticamente aceptables, pueden procesarse con
excipientes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgá-
nicos, para la elaboración de comprimidos, comprimidos la-
5 cados, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, al-
midón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico
o sus sales, etc. pueden emplearse como tales excipientes,
p. ej. para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda
10 son p. ej. aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-
sólidos y líquidos, etc.

Excipientes adecuados para la elaboración de solucio-
nes y jarabes son p. ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar
invertido, glucosa, etc.

15 Excipientes adecuados para soluciones para inyección
son p. ej. agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites
vegetales, etc.

Excipientes adecuados para supositorios son p. ej.
aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles
20 semi-líquidos o líquidos, etc.

Además las preparaciones farmacéuticas pueden contener
conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes hu-
mectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, perfu-
mes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agen-
25 tes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también
otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites
y se adaptará por supuesto a las necesidades individuales

de cada caso en particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosis diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona, de un compuesto de fórmula general I, debería ser apropiada, aunque el límite superior puede también excederse si es necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas están expresadas en grados Celsius.

Ejemplo 1

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

a) 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 3,54 g (14,21 mmoles) de ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, se añadieron 3,92 ml (28,24 mmoles) de trietilamina, 2,17 g (14,21 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y 2,72 g (14,21 mmoles) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, en 200 ml de CH₂Cl₂, 3,80 g (15,63 mmoles) de 3,5-bis-trifluormetil-bencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con 100 ml de HCl 0,5N y 100 ml de H₂O. Las capas acuosas se extrajeron con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂) obteniéndose 4,70 g (69%) de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-carboxílico, en forma de un sólido incoloro.

b) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 4,40 g (9,28 mmoles) de 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico en 50 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,48 g (12,06 mmoles) de hidruro de sodio (dispersión 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de la adición de 0,92 ml (14,85 mmoles) de yoduro de metilo a 0°C, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. La mezcla de reacción se distribuyó entre 100 ml de H₂O, 100 ml de sal muera y 100 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/ acetato de etilo 40:1) obteniéndose 3,50 g de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-bromo-2-metil-sulfanil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un aceite incoloro.

c) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico

A una suspensión de 3,50 g (7,17 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, 0,213 g (0,2 mmoles) de tetrakis-(trifenilfosfin)paladio y 0,96 g (7,89 mmoles) de ácido fenilborónico en 40 ml de 1,2-dimetoxietano, se añadió una solución de 0,83 g (7,89 mmoles) de Na₂CO₃ en 15 ml de H₂O. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de evaporar el 1,2-dime-

toxietano, la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo 40:1) y se
5 cristalizó obteniéndose 2,4 g (69%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de cristales blancuzcos, p.f. 109,7-110,7°.

Ejemplo 2

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

A una solución de 2,30 g (4,74 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en 90 ml de CH_2Cl_2 , se
15 añadieron 2,92 g (11,4 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico (70%), a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. Después de la adición de 100 ml de solución saturada de NaHCO_3 , las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se
20 filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /metanol 40:1), obteniéndose 2,30 g (94%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido incoloro, MS (EI): 517 (M^+).

25

Ejemplo 3

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

A una solución de 0,3 g (0,58 mmoles) de (3,5-

bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,12 g (1,45 mmoles) de morfolina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo 9:1), obteniéndose 0,16 g (53%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-morfolin-4-il-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color blancuzco, p.f. 154,0-155,0°.

Ejemplo 4

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

A una solución de 0,3 g (0,58 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,16 ml (1,45 mmoles) de bencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /metanol 50:1), obteniéndose 0,14 g (44%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-bencilamino-5-fenil-pirimidin-4-

carboxílico, en forma de un sólido de color blancuzco, p.f. 128,5-129,5°.

Ejemplo 5

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

A una solución de 0,3 g (0,58 mmoles) de (3,5-bis-tri-
fluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-
5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en 10 ml de dioxano, se
añadieron 0,16 ml (1,45 mmoles) de 1-metil-piperazina. La
10 mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la
evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron
(MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó
15 mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 140:10:1),
obteniéndose 0,15 g (48%) de (3,5-bis-trifluorometil-ben-
cil)-metil-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-fe-
nil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color
blancuzco, p.f. 162,0-162,8°.

20

Ejemplo 6

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-fenil-pirimidin-4-carboxíli-
co

A una solución de 0,3 g (0,58 mmoles) de (3,5-bis-tri-
25 fluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-
5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en 10 ml de dioxano, se
añadieron 0,16 ml (1,45 mmoles) de 2-dimetilaminoetilamina.
La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de

la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 130:10:1), obteniéndose 0,05 g (16%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etil-amino)-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color blancuzco, p.f. 108,5-109,5°.

10

Ejemplo 7

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-hidroxi-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 0,3 g (0,58 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en 10 ml de dioxano/ H_2O , se añadieron 5 ml de solución de NaOH 2N. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. A continuación, se ajustó el pH de la solución de reacción a 4 con HCl 25%. La capa acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ 9:1), obteniéndose 0,20 g (75%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-hidroxi-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color blancuzco, p.f. 218,5-219,5°.

Ejemplo 8

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

A una solución de 0,3 g (0,58 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en 20 ml de N,N-dimetil-formamida, se introdujo corriente de gas NH_3 durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de H_2O . La capa acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 140:10:1), obteniéndose 0,17 g (65%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-amino-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color blancuzco, p.f. 181,5-182,5°.

Ejemplo 9

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

A una solución de 0,45 g (0,87 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en 15 ml de metanol, se añadieron 0,123 g (2,17 mmoles) de metanolato de sodio (95%) a TA y la solución de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre 100 ml de H_2O y 100 ml de CH_2Cl_2 . La capa acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ 40:1), obteniéndose 0,30 g (73%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metoxi-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color blancuzco, p.f.

97,5-98,5°.

Ejemplo 10

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

5 a) (3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del ácido 5-bromo-2-metil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 2,17 g (10 mmoles) de ácido 5-bromo-2-metil-pirimidin-4-carboxílico, 3,18 ml (24 mmoles) de trietilamina, 1,62 g (12 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol
10 y 1,91 g (12 mmoles) de hidrocloruro de N-(3-dimetilamino-propil-N'-etilcarbodiimida, en 100 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 2,91 g (12 mmoles) de 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con 100 ml de HCl 0,5N y 100 ml
15 de H₂O. Las capas acuosas se extrajeron con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂), obteniéndose 2,95 g (67%) de
20 (3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del ácido 5-bromo-2-metil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color amarillo pálido.

b) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-bromo-2-metil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 2,28 g (5 mmoles) de 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del ácido 5-bromo-2-metil-pirimi-
25 din-4-carboxílico en 20 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,26 g (5,5 mmoles) de hidruro de sodio (dispersión 60% en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó

J

durante 1 hora. Después de añadir 0,4 ml (6,5 mmoles) de yoduro de metilo a 0°, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a T.A. La mezcla de reacción se distribuyó entre 80 ml de H₂O, 80 ml de sal muera y 80 ml de CH₂Cl₂.

5 Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 80 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 19:1), obteniéndose 1,98 g (87%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
10 amida del ácido 5-bromo-2-metil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido ceroso.

c) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico

A una suspensión de 0,456 g (1 mmol) de (3,5-bis-tri-
15 fluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-bromo-2-metil-pirimidin-4-carboxílico, 0,034 g (0,2 mmoles) de tetrakis-(trifenilfosfin)paladio y 0,121 g (1 mmol) de ácido fenilborónico en 20 ml de 1,2-dimetoxietano, se añadió una solución de 0,105 g (1 mmol) de Na₂CO₃ en 8 ml de H₂O. La mezcla
20 de reacción resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de la evaporación del 1,2-dimetoxietano, la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía.
25 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 40:1) y se cristalizó (etanol) obteniéndose 0,258 g (57%) de 3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de cristales blancuzcos, p.f. 149-152°.

Ejemplo 11

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

a) éster etílico del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-me-
5 tilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 3,20 g (11,55 mmoles) del éster etí-
lico del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxí-
lico en 40 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 2,70 g
(17,32 mmoles) de ácido 2-cloro-fenilborónico, 4,82 ml
10 (34,64 mmoles) de trietilamina, 0,077 g (0,35 mmoles) de
acetato de paladio (II) y 0,167 g (0,72 mmoles) de trife-
nilfosfina, y la mezcla de reacción resultante se calentó
durante 4 horas a 105°. La mezcla de reacción se evaporó y
el residuo se disolvió en 100 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica
15 se lavó con 80 ml de solución de NaOH 0,5N, 80 ml de H₂O en
80 ml de sal muera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se
filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante croma-
tografía (SiO₂, CH₂Cl₂) obteniéndose 3,00 g (84%) del éster
etílico del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimi-
20 din-4-carboxílico, en forma de un aceite de color pardo pá-
lido.

b) ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimi-
din-4-carboxílico

A una solución de 3,00 g (9,72 mmoles) de éster etíli-
25 co del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-
carboxílico, en 15 ml de etanol, se añadió una solución de
0,58 g (14,5 mmoles) de NaOH en 15 ml a TA y la solución de
reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, se ajustó

el pH de la solución a 1, añadiendo HCl 25%. La solución resultante se extrajo dos veces con 100 ml de CH₂Cl₂/metanol (2:1). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se suspendió en 20 ml de diisopropiléter, se filtró y se secó obteniéndose 2,40 g (88%) de ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blancuzco.

10 c) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico

A una suspensión de 2,40 g (8,55 mmoles) del ácido 5-(cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, se añadieron 2,38 ml (17,1 mmoles) de trietilamina, 1,30 g (8,55 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y 1,63 g (8,55 mmoles) de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 80 ml de CH₂Cl₂, 2,41 g (8,55 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con 50 ml de HCl 0,5N y 50 ml de H₂O. Las capas acuosas se extrajeron con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂) obteniéndose 3,80 g (85%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 520,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

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

5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 3,70 g (7,12 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico en 100 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 4,38 g (17,8 mmoles), ácido 3-cloroperbenzoico (70%) a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA. La solución se lavó con 80 ml de solución saturada de NaHCO₃, 80 ml de solución diluida de NaHSO₃ y 80 ml de H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100:1), obteniéndose 3,10 g (97%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 551,9 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 13**(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-carboxílico**

A una solución de 0,40 (0,72 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,20 ml (1,81 mmoles) de 1-metil-piperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/

MeOH/NH₄OH 110/10:1), obteniéndose 0,37 g (89%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 572,1
5 (M+H⁺).

Ejemplo 14

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

10 A una solución de 0,56 g (0,10 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,27 ml (2,54 mmoles) de 2-dimetil-aminoetilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16
15 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/
20 MeOH/NH₄OH 140:10:1) obteniéndose 0,49 g (86%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 560,2
(M+H)⁺.

25

Ejemplo 15

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

A una solución de 0,5 g (0,91 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,14 ml (1,18 mmoles) de 2-dimetilamino-propanol y 1,47 g (4,53 mmoles) de Cs_2CO_3 . La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110:10:1), obteniéndose 0,40 g (77%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un aceite incoloro MS (ISP): 575,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 16

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

A una solución de 0,50 g (0,91 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,118 ml (1,18 mmoles) de 2-dimetilamino-etanol y 1,47 g (4,53 mmoles) de Cs_2CO_3 . La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron

(MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 110:10:1), obteniéndose 0,40 g (77%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(3-dimetil-amino-etoxi)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color blancuzco MS (ISP): 561,3 (M+H⁺).

Ejemplo 17

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

A una solución de 0,50 g (0,91 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,143 ml (1,18 mmoles) de N-(2-hidroxietil)morfolina y 1,47 g (4,53 mmoles) de Cs₂CO₃. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 140:10:1), obteniéndose 0,40 g (73%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blancuzco MS (ISP): 603,0 (M+H⁺).

Ejemplo 18

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico.

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 11 a), se obtuvo a partir del éster etílico del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico y el ácido o-tolil-borónico, el éster etílico del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, el cual se saponificó como se ha descrito en el ejemplo 11 b) y se hizo reaccionar con la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina, obteniéndose como se describe en el ejemplo 11 c) la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco MS (ISP): 500,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 19

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico.

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, y el ácido 3-cloroperbenzoico, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco MS (EI): 531 (M^+).

Ejemplo 20

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico.

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 14, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-

carboxílico, y la 2-dimetilaminoetilamina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco MS (ISP): 540,3 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 21

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 16, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, y el 2-dimetilamini-etanol, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido (2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco MS (ISP): 541,2 ($M+H^+$), la cual se trató con HCl en etanol en la forma habitual, obteniéndose el hidrocloruro de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido (2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, p.f. 147-149°.

Ejemplo 22

20

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 15, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, y el 2-dimetilamino-propanol, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido (2-(2-dimetilamino-propoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de

una espuma de color blanco, MS (ISP): 555,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 23

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

5 De manera análoga a la descrita en el ejemplo 11 a),
se obtuvo a partir del éster etílico del ácido 2-bromo-5-
metilsulfanil-benzoico y el ácido 1-naftilborónico, el és-
ter etílico del ácido 2-metilsulfanil-5-naftalen-1-il-pi-
rimidin-4-carboxílico, el cual se saponificó como se ha
10 descrito en el ejemplo 11 b) y se hizo reaccionar con la
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina para dar como
se ha descrito en el ejemplo 11 c) la (3,5-bis-trifluoro-
metil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-naf-
talen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma
15 de color blanco, MS (EI): 535 (M^+).

Ejemplo 24

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

20 De manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, se
obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-me-
til-amida del ácido 2-metansulfanil-5-naftalen-1-il-pirimi-
din-4-carboxílico, y el ácido 3-cloroperbenzoico, la (3,5-
bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido (2-metan-
sulfonilo-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma
25 de una espuma de color blanco, MS (EI): 567 (M^+).

Ejemplo 25

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-car-

boxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, y la 1-metil-piperazina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido (2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 588,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 26

10 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-naftalen-1-il)-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 14, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, y la 2-dimetilaminoetilamina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 576,2

20 ($M+H^+$).

Ejemplo 27

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-naftalen-1-il)-pirimidin-4-carboxílico

25 De manera análoga a la descrita en el ejemplo 16, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, y el 2-dimetilamino-etanol, la (3,5-bis-

trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetil-amino-etoxi)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (TSP): 576 (M^+).

Ejemplo 28

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 17, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, y la N-(2-hidroxietil)morfolina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 619,2
15 ($M+H^+$).

Ejemplo 29

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 15, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, y el 2-dimetilamino-propanol, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-propoxi)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 591,1
25 ($M+H^+$).

Ejemplo 30

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 11 a, se
5 obtuvo a partir del éster etílico del ácido 5-bromo-2-metil-sulfanil-pirimidin-4-carboxílico, y el ácido 2-metoxi-fenil borónico el éster etílico del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, el cual se saponificó como se ha descrito en el ejemplo 11 b) y se hizo reaccionar
10 con la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina para dar como se ha descrito en el ejemplo 11 c) la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, MS (EI): 515 (M⁺).

Ejemplo 31

15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, se
obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfanil-5-(2-metoxi-fenil)-pi-
20 rimidin-4-carboxílico y el ácido 3-cloroperbenzoico, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (TSP): 547 (M').

Ejemplo 32

25 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 14, se
obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-me-

til-amida del ácido 2-metansulfonil-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico y la 2-dimetilaminoetilamina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 556,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 33

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico y la 1-metil-piperazina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 557,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 34

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 16, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico y el 2-dimetilaminoetanol, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 557,2

(M+H⁺) .

Ejemplo 35

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 15, se
obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-me-
til-amida del ácido 2-metansulfonil-5-(2-metoxi-fenil)-pi-
rimidin-4-carboxílico y el 2-dimetilaminopropanol, la (3,5-
10 bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dime-
tilamino-propoxi)-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxíli-
co, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 571,1
(M+H⁺) .

Ejemplo 36

15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5-(2-metoxi-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-4-
carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 17, se
obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-me-
20 til-amida del ácido 2-metansulfonil-5-(2-metoxi-fenil)-pi-
rimidin-4-carboxílico y la N-(2-hidroxietil)morfolina, la
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-
metoxi-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-4-carbo-
xílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP):
25 599,1 (M+H⁺) .

Ejemplo 37

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-metilsulfanil-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 11 a), se obtuvo a partir del éster etílico del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico y el ácido 2-naftilborónico, el éster etílico del ácido 2-metilsulfanil-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico, el cual se saponificó como se ha descrito en el ejemplo 11 b) y se hizo reaccionar con la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina para dar como se ha descrito en el ejemplo 11 c) la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 536,2 (M+H⁺).

Ejemplo 38

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfanil-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico y el ácido 3-cloroperbenzoico, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (TSP): 567 (M').

Ejemplo 39

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-2-il-piri-

midin-4-carboxílico y la 1-metilpiperazina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 588,3 (M+H⁺).

5.

Ejemplo 40

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 14, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico y la 2-dimetilaminoetilamina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 576,1 (M+H⁺).

Ejemplo 41

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 16, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico y el 2-dimetilaminoetanol, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 577,1 (M+H⁺).

Ejemplo 42

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 11 a),
5 se obtuvo a partir del éster etílico del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico y el ácido 4-fluoroborónico, el éster etílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, el cual se saponificó como se ha descrito en el ejemplo 11 b) y se hizo reaccionar con la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina
10 para dar como se ha descrito en el ejemplo 11 c) la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (EI): 503 (M⁺).

15

Ejemplo 43

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, se
obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico y el ácido 3-cloroperbenzoico, la
20 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (EI): 535 (M⁺).

25

Ejemplo 44

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 15, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico y el 2-dimetilaminopropanol, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 559,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 45

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 16, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico y el 2-dimetilaminoetanol, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3-dimetilamino-etoxi)-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 545,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 46

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

25 De manera análoga a la descrita en el ejemplo 14, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico y la 2-(3-dimetilamino-etilamina, la

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3-di-metilamino-etilamino)-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 544,2 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 47

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 17, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico y la N-(2-hidroxietil)morfolina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 587,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 48

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 11 a), se obtuvo a partir del éster etílico del ácido 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico y el ácido 4-fluoro-2-metil-fenil borónico, el éster etílico del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, el cual se saponificó como se ha descrito en el ejemplo 11 b) y se hizo reaccionar con la (3,5-bis-trifluorome-

til-bencil)-metil-amina para dar como se ha descrito en el ejemplo 11 c), la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 517 (M^+).

Ejemplo 49

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico y el ácido 3-cloroperbenzoico, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (EI): 549 (M^+).

Ejemplo 50

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 17, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico y la N-(2-hidroxietil)morfolina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color

blanco, MS (ISP): 601,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 51

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piri-
5 midin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 15, se
obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-me-
til-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsul-
fonil-pirimidin-4-carboxílico y el 2-dimetilaminopropanol,
10 la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-
(3-dimetilamino-propoxi)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimi-
din-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco,
MS (ISP): 573,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 52

15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimi-
din-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 16, se
obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-me-
20 til-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsul-
fonil-pirimidin-4-carboxílico y el 2-dimetilaminoetanol, la
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3-
dimetilamino-etoxi)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimidin-4-
carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS
25 (ISP): 559,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 53

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

midin-4-carboxílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico y la 1-metil-piperazina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 570,2 ($M+H^+$).

10

Ejemplo 54

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

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 14, se obtuvo a partir de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-carboxílico y la 2-dimetilamino-etilamina, la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 558,3 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 55

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

25

a) éster etílico del ácido 5-bromo-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico

Una solución de 4,2 g (18,02 mmoles) de ácido 5-bromo-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico en 50 ml de HCl

5N/EtOH, se agitó durante 5 horas a TA. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se distribuyó entre 50 ml de CH_2Cl_2 y 30 ml de H_2O . La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y sal muera. Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose 3,80 g (80%) del éster etílico del ácido 5-bromo-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 b) éster etílico del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 3,70 g (14,17 mmoles) del éster etílico del ácido 5-bromo-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico en 50 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 3,32 g (21,6 mmoles) de ácido 2-cloro-fenil-borónico, 5,92 ml (42,52 mmoles) de trietilamina, 0,095 g (0,43 mmoles) de acetato de paladio (II) y 0,223 g (0,85 mmoles) de trifenilfosfina, y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 4 horas a 105° . La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en 100 ml de CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con 80 ml de solución 0,5 N de NaOH, 80 ml de H_2O y 80 ml de sal muera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo), obteniéndose 3,40 g (82%) de éster etílico del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un aceite de color pardo pálido.

c) Acido 5-(2-cloro-fenil)-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 3,40 g (11,6 mmoles) del éster etílico del ácido (2-cloro-fenil)-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico en 15 ml de etanol, se añadieron 0,69 g (17,42 mmoles) de NaOH en 15 ml de H₂O, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El pH de la solución se ajustó a 1 y el sólido se eliminó por filtración obteniéndose después del secado 2,80 g (91%) de ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color pardo pálido.

d) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico

A una suspensión de 2,80 g (10,58 mmoles) de ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico en 70 ml de CH₂Cl₂, 2,94 ml (21,2 mmoles) de trietilamina, 1,62 g (10,58 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y 2,02 g (10,58 mmoles) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, se añadieron 2,99 g (11,64 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con 50 ml de HCl 0,5 N y 50 ml de H₂O. Las capas acuosas se extrajeron con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 19:1), obteniéndose 3,80 g (71%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fe-

nil)-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un aceite de color pardo pálido, MS (ISP): 504,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 56

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5 5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimi-
din-4-carboxílico

a) éster 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
carbamoil]-5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilmetílico del
ácido metansulfónico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-me-
10 til-amida del ácido 2-clorometil-5-(2-cloro-fenil)-pirimi-
din-4-carboxílico

A una solución de 3,80 g (7,54 mmoles) de (3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-
fenil)-2-hidroximetil-pirimidin-4-carboxílico, y 1,57 ml
15 (11,31 mmoles) de trietilamina en 80 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,645 ml (8,30 mmoles) de cloruro de metansulfonilo a 0°. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las ca-
20 pas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo 8:1) obteniéndose 2,70 g (61%) de éster 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilmetílico del
25 ácido metansulfónico, en forma de un aceite de color pardo pálido, MS (ISP): 582,0 ($M+H^+$) y 0,90 g (22%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-clorometil-5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un

aceite de color pardo pálido, MS (ISP): 522,1 ($M+H^+$).

b) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-carboxílico

- 5 A una solución de 0,39 g (0,75 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-clorometil-5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en 10 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,20 ml (1,87 mmoles) de N-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA
- 10 y a continuación se vertió en H_2O y se extrajo tres veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 110:10:1) obteniéndose 0,27 g (61%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un
- 15 aceite incoloro, MS (ISP): 586,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 57

- 20 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-carboxílico

- A una solución de 0,58 g (1,11 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-clorometil-
- 25 5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, en 10 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,24 ml (2,78 mmoles) de morfolina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA y a continuación se vertió en H_2O y se extrajo tres veces con

50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 200:10:1) obteniéndose 0,40 g (62%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma incolora, MS (ISP): 573,1 (M+H⁺).

Ejemplo 58

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 0,62 g (1,07 mmoles) del éster 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilmetílico del ácido metansulfónico, en 10 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 0,29 ml (2,66 mmoles) de 2-dimetilaminoetilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA y a continuación se vertió en H₂O y se extrajo tres veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 110:10:1) obteniéndose 0,22 g (36%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un aceite incoloro, MS (ISP): 574,1 (M+H⁺).

Ejemplo 59

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-dimetilaminometil-pirimidin-4-carboxí-

lico

A una solución de 0,62 g (1,07 mmoles) del éster 4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-5-(2-clo-
ro-fenil)-pirimidin-2-ilmetílico del ácido metansulfónico,
5 en 10 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 1,53 ml (8,52 mmoles) de
una solución 5,6 M de dimetilamina. La mezcla de reacción
se agitó durante 16 horas a TA y a continuación se vertió
en H_2O y se extrajo tres veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las ca-
pas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y
10 evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía
(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 200:10:1) obteniéndose 0,40 g (70%)
de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 5-
(2-cloro-fenil)-2-dimetilaminometil-pirimidin-4-carboxílico,
co, en forma de un aceite incoloro, MS (ISP): 531,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

Ejemplo 60

(3,5-dimetil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsul-
fanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico

A una suspensión de 0,30 g (1,15 mmoles) de ácido 2-
metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico en 20 ml de
20 CH_2Cl_2 , se añadieron 0,32 ml (2,3 mmoles) de trietilamina,
0,17 g (1,15 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y 0,22 g
(1,15 mmoles) de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-
N'-etilcarbodiimida, 0,20 g (1,38 mmoles) de (3,5-dimetil-
bencil)-metil-amina. La mezcla de reacción se agitó duran-
25 te 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con 50 ml de HCl
0,5N y 50 ml de H_2O . Las capas acuosas se extrajeron con 50
ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4),
se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante

cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2), obteniéndose 0,36 g (79%) de la (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma de color blanco, MS (EI): 391 (M^+).

5

Ejemplo 61

(3,5-dimetil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 0,36 g (0,92 mmoles) de (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico en 20 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,56 g (0,23 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico (70%) a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. Después de la adición de 50 ml de solución saturada de NaHCO_3 , se separaron las capas, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1), obteniéndose 0,29 g (74%) de la (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma incolora, MS (EI): 423 (M^+).

Ejemplo 62

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

A una solución de 0,28 g (0,66 mmoles) de (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,18 ml (1,65 mmoles) de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evapo-

ración del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante
5 cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110:10:1), obteniéndose 0,18 g (61%) de la (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma incolora, MS (ISP): 444,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

Ejemplo 63

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

A una solución de 0,21 g (0,49 mmoles) de (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico en 10 ml de dioxano, se añadie-
15 ron 0,13 ml (1,48 mmoles) de morfolina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente 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
20 de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1), obteniéndose 0,17 g (78%) de la (3,5-dimetil-bencil)-metil-amida del ácido 2-morfolin-4-il-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma
25 de una espuma incolora, MS (ISP): 431,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 64

(3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico

A una suspensión de 0,30 g (1,15 mmoles) de ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico en 20 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,32 ml (2,3 mmoles) de trietilamina, 0,17 g (1,15 mmoles) de 1-hidroxi-benzotriazol y 0,22 g (1,15 mmoles) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 0,25 g (1,38 mmoles) de (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con 50 ml de HCl 0,5N y 50 ml de H_2O . Las capas acuosas se extrajeron con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1), obteniéndose 0,45 g (92%) de la (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma blanca, MS (EI): 423 (M^+).

Ejemplo 65

(3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 0,45 g (1,06 mmoles) de (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico en 20 ml de CH_2Cl_2 (0,65 g (0,26 mmoles) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (70%) a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. Después de la adición de 50 ml de solución saturada de NaHCO_3 , las capas fueron separadas, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4) se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) obteniéndose, 0,20 g (41%) de la

(3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonyl-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma incolora, MS (EI): 455 (M^+).

Ejemplo 66

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

A una solución de 0,18 g (0,4 mmoles) de (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida del ácido 2-metansulfonyl-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en 10 ml de dioxano, se añadieron
10 0,11 ml (0,99 mmoles) de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron
15 ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 110:10:1) obteniéndose 0,16 g (85%) de (3,5-dimetoxi-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma incolora, MS
20 (ISP): 476,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 67

3,5-dicloro-bencilamida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 1,2 g (4,6 mmoles) del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico en 30 ml de
25 CH_2Cl_2 , 1,28 ml (9,2 mmoles) de trietilamina, 0,62 g (4,6 mmoles) de 1-hidroxi-benzotriazol y 0,88 g (4,6 mmoles) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimi-

da, se añadieron 1,05 g (6 mmoles) de 3,5-diclorobencilamina. 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 . Las capas acuosas se
5 extrajeron con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1) obteniéndose 1,64 g (85%) de 3,5-dicloro-bencilamida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en
10 forma de espuma incolora, MS (ISP): 418,1, 420,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 68

3,5-dicloro-bencilamida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 0,3 g (0,71 mmoles) de 3,5-dicloro-bencilamida del ácido metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en 25 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,44 g (1,79 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico (70%) a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. Después de la
adición de 20 ml de solución saturada de NaHCO_3 , las capas
20 se separaron, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 125:1) obteniéndose 0,305 g (94%) de 3,5-dicloro-bencilamida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma incolora, MS (ISP):
25 450,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 69

3,5-dicloro-bencilamida del ácido 2-(4-metil-pipera-

zin-1-il)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 0,19 g (0,435 mmoles) de 3,5-dicloro-bencilamida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en 5 ml de dioxano, se añadieron 0,12 ml (1,08 mmoles) de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se distribuyó entre 5 ml de CH₂Cl₂ y 25 ml de H₂O. La capa acuosa se extrajo con 20 ml de CH₂Cl₂, las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 0,18 g (0,88%) de 3,5-dicloro-bencilamida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un aceite incoloro, MS (ISP): 470,2, 472,2 (M+H⁺).

15

Ejemplo 70**(3,5-dicloro-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico**

A una solución de 0,6 g (1,43 mmoles) de 3,5-dicloro-bencilamida del ácido metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,073 g (1,85 mmoles) de dispersión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral), y la reacción se agitó durante 1 hora. Después de la adición de 0,14 ml de yoduro de metilo a 0°, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. La mezcla de reacción se distribuyó entre 50 ml de H₂O, 50 ml de sal muera y 50 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron

(MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 40:1), obteniéndose 0,57 g (92%) de (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un aceite incoloro, MS (ISP): 432,2, 434,2 (M+H⁺).

Ejemplo 71

(3,5-dicloro-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico

- 10 A una solución de 0,57 g (1,31 mmoles) de (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida del ácido metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en 50 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 0,81 g (3,29 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico (70%) a 5°, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA.
- 15 Después de la adición de 40 ml de solución saturada de NaHCO₃, las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂CO₃), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100:1), obteniéndose 0,58 g (94%) de
- 20 (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma incolora, MS (EI): 463, 465 (M⁺).

Ejemplo 72

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

A una solución de 0,25 g (0,538 mmoles) de (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida del ácido 2-metilsulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en 5 ml de dioxano, se añadieron

0,15 ml (1,34 mmoles), de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se distribuyó entre 25 ml de CH₂Cl₂ y 25 ml de H₂O. La capa acuosa se extrajo con 20 ml de CH₂Cl₂, las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 9:1) obteniéndose 0,116 g (44%) de (3,5-dicloro-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un aceite incoloro, MS (ISP): 484,3, 486,3 (M+H⁺).

Ejemplo 73

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

15 a) éster terc.-butílico del ácido (2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-carbámico

A una solución de 2,29 g (8,8 mmoles) del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, 1,26 ml de trietilamina (8,8 mmoles) y 1,66 ml (17,6 mmoles) de alcohol butílico en 30 ml de THF, se añadieron 1,90 ml (8,8 mmoles) de difenilfosforilazida, y la solución resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de la evaporación del disolvente el residuo se distribuyó entre CH₂Cl₂ y H₂O. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 2,45 g (84%) del éster terc.-butílico del ácido (2-metilsulfanil-

5-o-tolil-pirimidin-4-il)-carbámico, en forma de un sólido incoloro, MS (TSP): 331 (M⁺).

b) éster terc.-butílico del ácido metil-(2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-carbámico

- 5 A una solución de 2,45 g (7,40 mmoles) del éster terc.-butílico del ácido (2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-carbámico, en 30 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,44 g (11,09 mmoles) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó durante
- 10 1 hora. Después de la adición de 0,74 ml (11,83 mmoles) 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 H₂O, 75 ml de sal muera y 75 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con 75 ml de CH₂Cl₂.
- 15 Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 2,50 g (98%) del éster terc.-butílico del ácido metil-(2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimi-din-4-il)-carbámico, en forma de un
- 20 aceite incoloro, MS (TSP): 345 (M⁺).

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

- Una solución de 2,66 g (7,7 mmoles) del éster terc.-butílico del ácido metil-(2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimi-
- 25 din-4-il)-carbámico, en 30 ml de MeOH/HCl (2N) se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se distribuyó entre 40 ml de NaOH 1N y 40 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas

se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2) obteniéndose 1,48 g (78%) de metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-amina, en forma de un sólido de color blanco,

5 MS (EI): 245 (M^+).

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

A una solución de 1,48 g (6,0 mmoles) de metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-amina en 10 ml de N, N-dimetilformamida, se añadieron 6,4 ml de una solución 1M de hexametildisilazida de potasio (6,4 mmoles) en THF, a 0°. Después de 1 hora, se añadieron 2,3 g (7,22 mmoles) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo en 5 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de solución 0,5N de NaOH. Después de la adición de acetato de etilo, las fases se separaron, la fase acuosa se lavó dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo 10:1) obteniéndose 1,20 g (37%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-isobutiramida, en forma de una espuma de color blanco, MS (ISP): 528,2

25 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 74

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

A una solución de 1,20 g (2,27 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-isobutiramida, en 50 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 1,46 g (5,91 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico (70%) a 5° y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. Después de la adición de 100 ml de solución saturada de NaHCO_3 , las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2) obteniéndose 1,10 g (86%) de la 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-N-metil-isobutiramida, en forma de una espuma incolora, MS (EI): 559 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 75

15 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolil-pirimidin-4-il]-isobutiramida

A una solución de 0,2 g (0,36 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-N-metil-isobutiramida, en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,09 ml (0,89 mmoles) de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 140:10:1) obteniéndose 0,08 g (36% de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolil-

pirimidin-4-il]-isobutiramida, en forma de una espuma incolora, MS (ISP): 580,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 76

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

A una solución de 0,2 g (0,36 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-N-metil-isobutiramida, en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,1 g (0,89 mmoles) de piperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 110:10:1) obteniéndose 0,18 g (89%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-piperazin-1-il-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-isobutiramida, en forma de una espuma incolora, MS (ISP): 556,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 77

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

A una solución de 0,2 g (0,36 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-N-metil-isobutiramida, en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,08 g (0,89 mmoles) de morfolina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:1) obteniéndose 0,18 g (89%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-isobutiramida, en forma de una espuma incolora, MS (ISP): 567,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 78

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

A una solución de 0,2 g (0,36 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-il)-N-metil-isobutiramida, en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,09 g (0,89 mmoles) de 2-dimetilaminoetilamina.

La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 140:10:1) obteniéndose 0,15 g (77%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-o-tolil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida, en forma de una espuma incolora, MS (ISP): 568,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 79

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

A una solución de 0,3 g (0,54 mmoles) de 2-(3,5-bis-

trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimi-
din-4-il)-N-metil-isobutiramida, en 10 ml de acetonitrilo,
se añadieron 0,08 g (0,8 mmoles) de 2-dimetilamino-etanol y
0,97 g (2,68 mmoles) de Cs_2CO_3 . La mezcla de reacción se
5 agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del di-
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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtra-
ron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromato-
10 grafía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 140:10:1) obteniéndose 0,27
g (88%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dime-
tilamino-etoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutir-
amida, en forma de un sólido incoloro, MS (ISP): 569,2
($\text{M}+\text{H}^+$).

15

Ejemplo 80

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-
2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida

a) éster terc.-butílico del ácido [5-(2-cloro-fe-
nil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-carbámico

20

A una solución de 2,50 g (8,9 mmoles) de ácido [5-(2-
cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, 1,24
ml de trietilamina (8,9 mmoles) y 1,67 ml (17,8 mmoles) de
alcohol butílico en 30 ml de THF, se añadieron 1,91 ml (8,9
mmoles) de difenilfosforilazida, y la solución resultante
25 se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de la evapo-
ración del disolvente, 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 reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y

evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 2,20 g (70%) del éster terc.-butilico del ácido [5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-carbámico, en forma de un sólido incoloro, MS (EI): 351 (M⁺).

b) éster terc.-butilico del ácido [5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-metil-carbámico

A una solución de 2,0 g (5,68 mmoles) del éster terc.-butilico del ácido [5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-carbámico en 30 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,34 g (8,53 mmoles) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de la adición de 0,56 ml (9,09 mmoles) 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 H₂O, 75 ml de sal muera y 75 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con 75 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 19:1), obteniéndose 2,0 g (96%) de éster terc.-butilico del ácido [5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-metil-carbámico, en forma de un aceite de color amarillo pálido, MS (EI): 365 (M⁺).

c) [5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-metil-amina

Una solución de 2,40 g (6,5 mmoles) del éster terc.-butilico del ácido [5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-piri-

midin-4-il]-metil carbámico en 30 ml de MeOH/HCl (2N) se agitó a 55° durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se distribuyó entre 40 ml de NaOH 1N y 40 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 19:1), obteniéndose 1,70 g (97%) de la [5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-metil-amina, en forma de un sólido de color blanco, MS (EI): 265 (M⁺).

d) 2-[3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 0,70 g (2,6 mmoles) de la [5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-metil-amina en 4 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 2,6 ml de una solución 1M de hexametildisilazida de potasio (2,6 mmoles) en THF, a 0°. Después de 1 hora, se añadieron 0,92 g (2,6 mmoles) de cloruro de (2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo, en 2 ml de THF, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a TA. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de una solución 0,5N de NaOH. Después de la adición de acetato de etilo, las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo 19:1), obteniéndose

0,85 g (58%) de la 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida, en forma de una espuma de color blanco, MS (EI): 547 (M^+).

5

Ejemplo 81

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-metansulfonil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 0,8 g (1,64 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida, en 50 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 0,89 g (3,65 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico (70%) a 5°, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. Después de la adición de 100 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, se separaron las capas, la fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó ($NaHCO_3$), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo) obteniéndose 0,73 g (86%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-metansulfonil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida, en forma de una espuma incolora, MS (ISP): 580,0 ($M+H^+$).

15

20

Ejemplo 82

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida

25

A una solución de 0,3 g (0,52 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-metansulfonil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida, en 10 ml de dioxano,

se añadieron 0,14 g (1,29 mmoles) de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 . La capa acuosa se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 140:100:1), obteniéndose 0,25 g (80%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida, en forma de una espuma incolora, MS (ISP): 600,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 83

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 0,4 g (0,69 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-metansulfonil-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida, en 10 ml de dioxano, se añadieron 0,19 ml (1,72 mmoles) de 2-dimetilaminoetilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del disolvente, 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 reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 110:100:1), obteniéndose 0,30 g (74%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-(2-dime-

tilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida, en forma de una espuma incolora, MS (ISP): 588,0 (M+H⁺).

Ejemplo A

Se elaboraron comprimidos de la siguiente composición,
5 de la forma habitual:

	<u>mg/comprimido</u>
Substancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
10 Celulosa microcristalina	34
Estearato de magnesio	1
Peso de los comprimidos	100

Ejemplo B

Se elaboraron cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/cápsula</u>
Substancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	34
20 Peso del contenido de la cápsula	200

La substancia activa, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan en primer lugar en un mezclador y a continuación en una máquina trituratora. La mezcla se reenvía al mezclador, se añade el talco al mismo, y se mezcla homogéneamente. La mezcla se introduce a máquina dentro de las cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

Se elaboraron supositorios de la siguiente composición:

	<u>mg/supositorio</u>
Substancia activa	15
Masa para supositorios	1285
Total	1300

5 La masa para supositorios se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla completamente y se enfría a 45°. A continuación, se añade a la misma, la substancia activa finamente pulverizada, y se agita hasta que se ha dispersado completamente. La mezcla se vierte en moldes para supositorios del tamaño adecuado, se deja enfriar, se sacan los supositorios de los moldes y se envuelven individualmente en papel de cera o láminas metálicas.

⊖

15

⊖

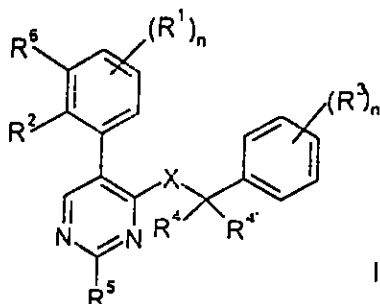
20

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general:

5



en donde

10

 R^1 es hidrógeno o halógeno; R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alco-
xilo inferior; R^3 es halógeno, trifluorometilo, alcoxilo inferior o
alquilo inferior;

15

 $R^4/R^{4'}$ son independientemente entre sí, hidrógeno o al-
quilo inferior;

20

 R^5 es alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino,
hidroxilo, hidroxialquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -piperazinilo,
 $-(CH_2)_n$ -morfolinilo opcionalmente substituido con alquilo
inferior, $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morfolinilo,
 $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinilo, alquilo inferior-sulfanilo, alqui-
lo inferior-sulfonilo, bencilamino, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$,
 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, ó $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$
en donde $R^{4''}$ es hidrógeno o alquilo inferior;

25

 R^6 es hidrógeno; R^2 y R^6 ó R^1 y R^6 pueden ser juntamente con los dos
átomos de carbono del anillo, $-CH=CH-CH=CH-$, con la condi-
ción de que n para R^1 sea 1;

n es independientemente 0 - 2; y

30

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

o las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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 $-(CH_2)_n-$ piperazinilo, opcionalmente substituido con metilo, y n es 0 ó 1.

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

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
10 5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-carboxílico,

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

15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5-(2-cloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-carboxílico.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es $-C(O)N(R^{4''})-$, $R^{4''}$ es metilo y R^5 es $-O(CH_2)_2-$ morfolinilo.
20

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

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

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

en donde n es 1 ó 2.

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

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

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico,

10 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-
15 4-carboxílico,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pi-
rimidin-4-carboxílico,

20 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5-(2-cloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-4-carboxílico,

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

25 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxíli-

co,

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

5 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piri-
midin-4-carboxílico,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimi-
10 din-4-carboxílico ó

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5-(2-cloro-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pi-
rimidin-4-carboxílico.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
15 en donde X es $-\text{CON}(\text{R}^{4''})_2$, $\text{R}^{4''}$ es metilo y R^5 es SCH_3 .

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

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico ó

20 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-car-
boxílico.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde X es $-\text{CON}(\text{R}^{4''})_2$, $\text{R}^{4''}$ es metilo y R^2 y R^6 ó R^1 y R^6
25 son juntamente con los dos átomos del anillo de carbono,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10,
el cual es:

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

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
5 2-(2-dimetilamino-etilamino)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico,

10 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico, o

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-naftalen-1-il-pirimidin-4-carboxílico.
15

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es $-N(R^{4''})C(O)-$, $R^{4''}$ es alquilo inferior y R^5 es $-(CH_2)_n$ -piperazinilo, opcionalmente substituido con alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -morfolinilo, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(CH_3)_2$ ó

20 $-O-(CH_2)_{n-1}N(CH_3)_2$.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, el cual es:

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolil-pirimidin-4-il]-isobutiramida,
25

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

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

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

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

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

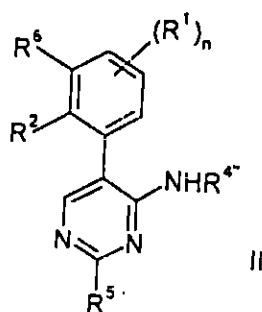
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida.
10

14. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se han reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 15. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 14, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los antagonistas del receptor de la NK-1.

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, como se ha definido en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

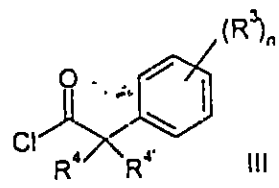
20 a) reacción de un compuesto de fórmula



25

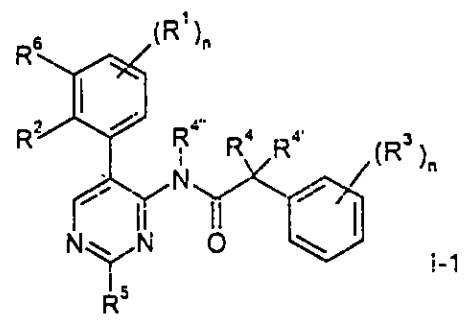
con un compuesto de fórmula

84



para dar un compuesto de fórmula

5



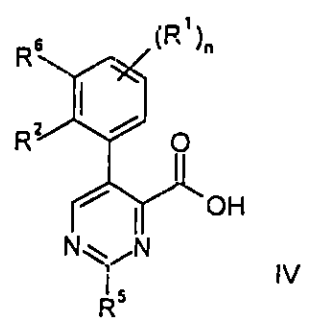
10

en donde R¹-R⁵ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

6

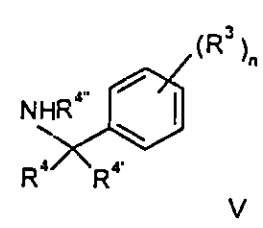
b) reacción de un compuesto de fórmula

15



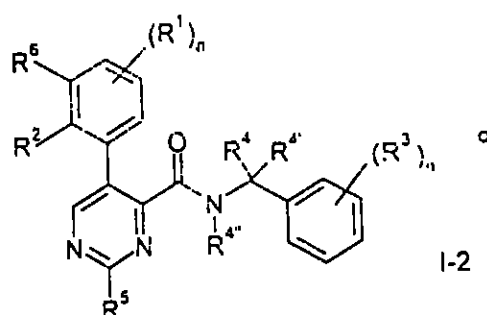
20

con un compuesto de fórmula



25

para dar un compuesto de fórmula



5

en donde R^1-R^5 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, ó

c) modificación de uno o más substituyentes R^1-R^5

dentro de las definiciones indicadas más arriba, y si se desea, conversión del compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, siempre que esté preparado mediante un procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 14 o mediante un método equivalente al mismo.

18. El empleo de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para el tratamiento de enfermedades.

19. El empleo de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para la elaboración de un medicamento que contiene uno o más compuestos de las reivindicaciones 1-13, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de la NK-1.

20. La invención como se ha descrito hasta aquí.

Se retiraron las folios 92A.
y 93 correspondientes a
la faja para el archivo temático
y a la faja para el archivo de pro-
pietario.

Cod 202010
Junio 28/00

(21) No. SOLICITUD: 00-39601

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

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 29-05-00

(71) SOLICITANTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 99110482.9

(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

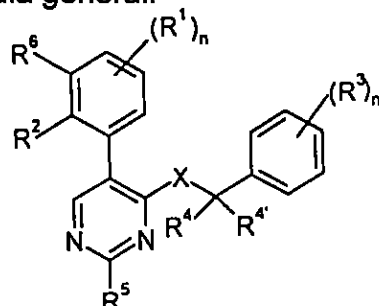
(54) TÍTULO:

"DERIVADOS DE 5-FENIL-PIRIMIDINA"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Compuestos de fórmula general:



en donde

R¹ es hidrógeno o halógeno;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior;

R³ es halógeno, trifluorometilo, alcoxilo inferior o alquilo inferior;

R⁴/R^{4'} son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

R⁵ es alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, -(CH₂)_n-piperazinilo, -(CH₂)_n-morfolinilo opcionalmente substituido con alquilo inferior, -(CH₂)_{n+1}-imidazolilo, -O-(CH₂)_{n+1}-morfolinilo, -O-(CH₂)_{n+1}-piperidinilo, alquilo inferior-sulfanilo, alquilo inferior-sulfonilo, bencilamino, -NH-(CH₂)_{n+1}N(R^{4''})₂, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_{n+1}N(R^{4''})₂, -(CH₂)_{n+1}N(R^{4''})₂, ó -O-(CH₂)_{n+1}N(R^{4''})₂ en donde R^{4''} es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶ es hidrógeno;

R² y R⁶ ó R¹ y R⁶ pueden ser juntamente con los dos átomos de carbono del anillo, -CH=CH-CH=CH-, con la condición de que n para R¹ sea 1;

n es independientemente 0 - 2; y

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

o las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

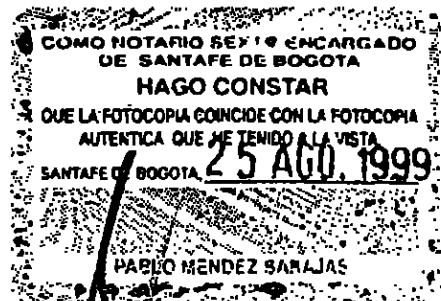
EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA

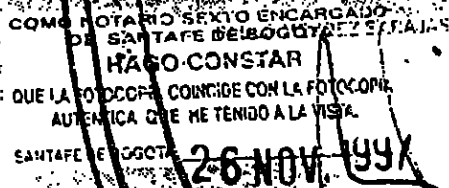
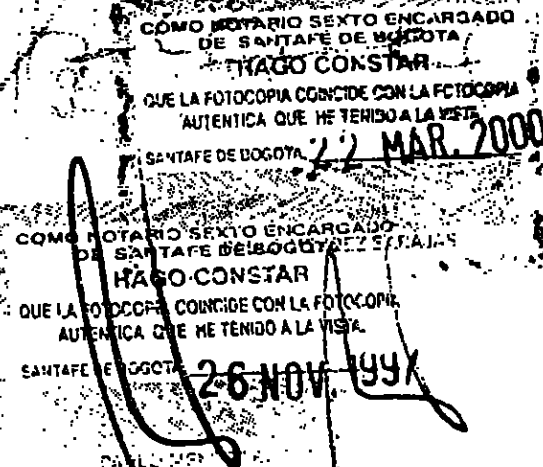
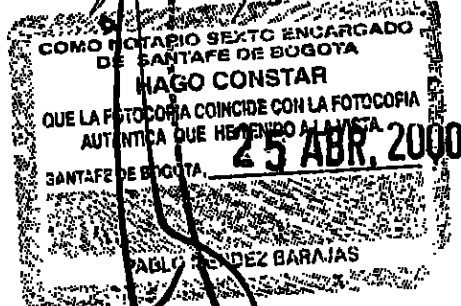
Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma del señor **EDUARDO CALADO NOGUERA**, como traductor e intérprete oficial para los idiomas INGLES- ESPAÑOL, ESPAÑOL- INGLES, según resolución 541 del 27 de febrero de 1976.

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
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

ALVARO NAMEN VARGAS

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

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 26 NOV 1997

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

Hago constar que esta copia concide con el original
que con destino original concide con la fotocopia
sancionada para la autenticación del documento.
SANTAFE DE BOGOTA 04 NOV 1997
PABLO MENDEZ BARRALES

ICM/mmc

94A
95

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: 99110482.9

Lugar: DEN HAAG, DEN

LA HAYA

FECHA: 03 / 04 / 00

PRESIDENTE DE LA OFICINA DE PATENTES EUROPEAS.

Firma: I. L. C. HATTEN - HECKMAN

Enviado a la Oficina de Patentes Europeas
por el Sr. J. L. C. HATTEN - HECKMAN
Rev. 341 - 1 febrero de 19 00

95
96

OFICINA DE PATENTES EUROPEAS

SOLICITUD NO: 99110482.9

SOLICITANTE:

F. HOFFMAN-LA ROCHE AG

4070 BASILEA

SUIZA

FECHA DE REGISTRO:31/05 /99

TITULO DE LA INVENCION:

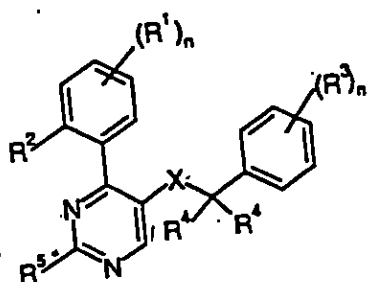
DERIVADOS DE 5-FENILO -PIRRIMIDINA

Eduardo Calado
Eduardo Calado Viqueira
"TRADUCCION OFICIAL"
INGLES ESPANOL-INGLES
Res 541 febrero de 1996

96
97

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la formula general



I

en la cual

R1 Es hidrógeno o halógeno;

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

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

R4 es bajo alquilo, bajo alcoxi, amino, hidróxi, hidróxi - bajo alquilo, $-(CH_2)_n$ - piperazinilo, opcionalmente sustituido por bajo alquilo, $-(CH_2)_n$ -morfolinilo, $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolil, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinilo, bajo alquilo-sulfanilo, bajo alquilo-sulfonilo, benciloamino, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R_4)_2$, $-(CH_2)_{n+1}N(R_4)_2$, o $-O-(CH_2)_{n+1}N(R_4)_2$;

Alonso Alado
Ejemplo de firma
DIRECTOR OI/II/IL
INGLES-ESPAÑOL-INGLES
Rev 541 Febrero de 19 6

R6 es hidrógeno;

R2 y R6 o R1 y R6 pueden estar unidos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, siempre y cuando que n para R1 sea 0;

y

n es 0 - 2;

X es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R4})-$ o $-\text{N}(\text{R4})\text{C}(\text{O})-$;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual X es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R4})-$, R4 es metilo y R5 es piperazinilo, opcionalmente sustituido por bajo alquilo.

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

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

Eduardo Alvarado
Eduardo Alvarado
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES-ESPAÑOL-INGLES
Res. 541 febrero de 1996

5-(4-fluor-2-metilo-fenilo)-2-(4-metilo-piperazino-1-il)-pirrimidina-4- ácidos 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 -O(CH2)2 morfolinilo.

⊖

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

6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicacion 1, en la cual X es -C(O)N(R4)-, R4 es metilo y R5 es -NH(CH2) $n+1$ N(CH3)2 y n es 1 o 2.

⊖

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

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

Eduardo Celis
Eduardo Celis
- INDI C 100 01 11 11
INGLES-ESPAÑOL-INGLES
Rm 511 febrero de 19 6

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

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

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

⑤

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

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

○

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

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

Calderón
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES-ESPAÑOL-INGLES
Res 541 febrero de 1966

100
101

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

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

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

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

8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual X
es -CON(R4)2, R4 es metilo y R5 es SCH3-.

9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 la cual es,
2-(4- metilo-piperazino-1-il)-5-naftaleno-1-il-pirrimidina-4- ácido
carboxílico (3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)- metilo-amida,

Calando Calado
Revisado por el
INCOES-ESPAÑOL-INGLES
"TRADUCCION OFICIAL"
Edmundo Calado Vique

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

10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual X es -CON(R4)2, R4 es metilo y R2 y R6 o R1 y R6 son juntos -CH=CH-CH=CH-.

11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 10, la cual es

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

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

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

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

Eduardo Calacal
Eduardo Calacal
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES-ESPAÑOL-INGLES
Rev. 541 febrero de 1966

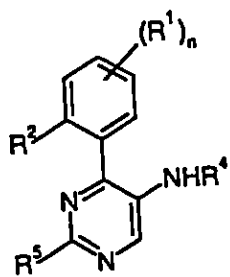
2-(3-dimetiloamino-propoxi)-5-naftaleno-1-il-pirrimidina-4- ácido carboxílico (3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)- metilo-amida.

12. Un medicamento que contiene uno o más compuestos tal como lo reclama cualquiera de las reivindicaciones de la 1-11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un medicamento de acuerdo a la reivindicación 12 para el tratamiento de enfermedades relacionadas al receptor de antagonistas NK-1.

14. Un proceso para la preparación del compuesto de la formula I tal como lo define la reivindicación 1, cuyo proceso incluye

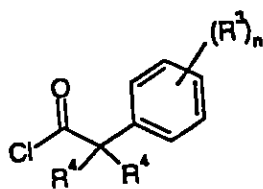
a) reaccionar el compuesto de la formula



II

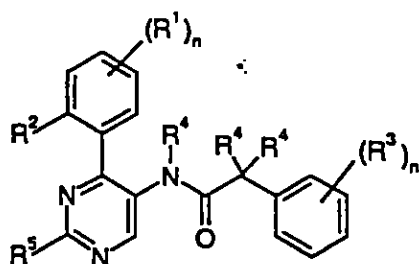
Antonio Delgado
 "TRADUCTOR OFICIAL"
 INGLES-ESPAÑOL-INGLES
 Res 541 Febrero de 1966

con un compuesto de la formula



III

en un compuesto de la formula



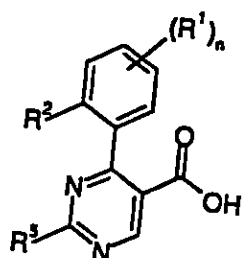
I-1

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

o,

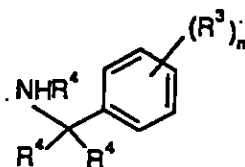
b) reaccionar un compuesto de la formula

Eduardo Calado
Eduardo Calado Viguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES-ESPANOL-INGLES
Res. 541 - Leonesa de 19



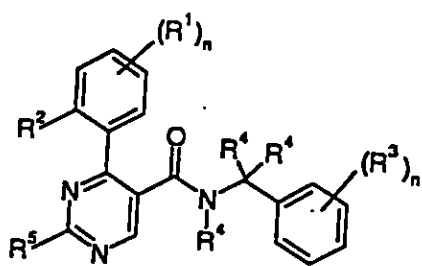
IV

con un compuesto de la formula



V

para producir un compuesto de la formula



1-2
 1-2
 INGLES-ESPAÑOL-INGLES
 Rev. 41 febrero 1966

105
106

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

c) modificar uno o más sustitutos de R1-R5 con las definiciones que se dieron anteriormente, y

si se desea, convertir el compuesto obtenido en una adición de sal de ácido aceptablemente farmacéutica.

15. Un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-11, cuando se prepare mediante un proceso tal como lo reivindica la reivindicación 14 o por un método equivalente.

16. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1-11 para el tratamiento de enfermedades relacionadas a el receptor NK o para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento de enfermedades.

17. El invento que se describió anteriormente.

Eduardo Calado Viqueira
Eduardo Calado Viqueira
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES-ESPAÑOL-INGLES
Resolución de 19 de febrero de 1997



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

F. Hoffmann
20386

107

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung 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°

99110482.9

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

108 167



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

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

Anmeldung Nr.:
Application no.: 99110482.9
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:
5-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

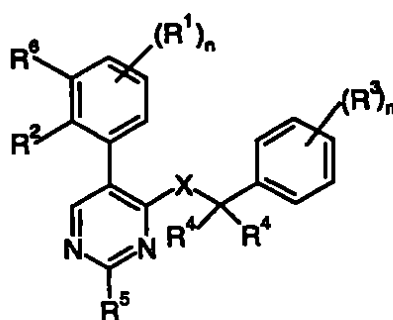
Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
/

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:

5-Phenyl-pyrimidine derivatives

The present invention relates to compounds of the general formula



wherein

- 5 R^1 is halogen;
- R^2 is hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkoxy;
- R^3 is halogen, trifluoromethyl, lower alkoxy or lower alkyl;
- R^4 is hydrogen or lower alkyl;
- 10 R^5 is lower alkyl, lower alkoxy, amino, hydroxy, hydroxy-lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -morpholinyl, $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolyl, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morpholinyl, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinyl, lower alkyl-sulfanyl, lower alkyl-sulfonyl, benzylamino, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^4)_2$, $-(CH_2)_{n+1}N(R^4)_2$, or $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^4)_2$;
- R^6 is hydrogen;

- 2 -

R^2 and R^6 or R^1 and R^6 may be together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, with the proviso that n for R^1 is 0;

and

n is 0 - 2;

5 X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ or $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$;

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.

The receptor for substance P is a member of the superfamily of G protein-coupled receptors.

15 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 (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214) and anxiety (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621).

25 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 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).

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

- 5 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.

- 10 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.

- 15 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 depressed mood or the loss of interest or pleasure in all, or nearly all activities.

- 20 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, i-butyl, t-butyl and the like.
- 25 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.

- 30 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.

- 4 -

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

- 5- (2-chloro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide or
5 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-4-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 $-O(CH_2)_2$ -morpholinyl.

- 10 An examples of such a compound is

5-(2-chloro-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amid.

- Preferred are further compounds, in which X is $-C(O)N(R^4)-$, R^4 is methyl and R^5 is
15 $-NH(CH_2)_{n+1}N(CH_3)_2$ or $-O(CH_2)_{n+1}N(CH_3)_2$, wherein n is 1 or 2, for example the following compounds:

- 5-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
20 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
25 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
5-(2-chloro-phenyl)-2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
5-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
30 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-(3-dimethylamino-propoxy)-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

120
111

- 5 -

- 2-(2-dimethylamino-propoxy)-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-(3-dimethylamino-propoxy)-5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide or
5 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

Further preferred are compounds, wherein X is $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ and R^4 is methyl and R^5 is SCH_3 , for example the following compounds:

- 10 2-methylsulfanyl-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide or
5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

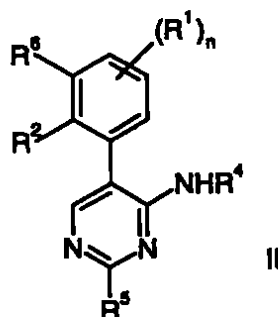
- 15 Other preferred compounds are those, in which X is $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ and R^4 is methyl and R^2 and R^6 or R^1 and R^6 are together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, for example the following compounds:

- 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
20 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide or
25 2-(3-dimethylamino-propoxy)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

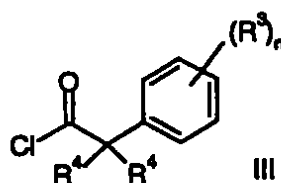
- The present compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts can
30 be prepared by methods known in the art, for example, by processes described below, which process comprises

- a) reacting a compound of formula

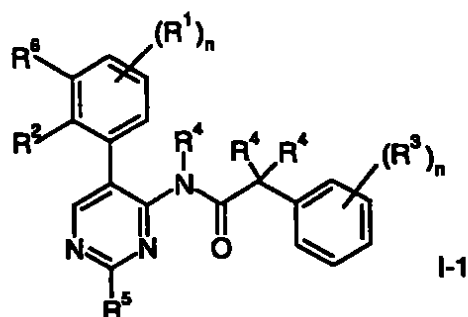
- 6 -



with a compound of formula



to a compound of formula

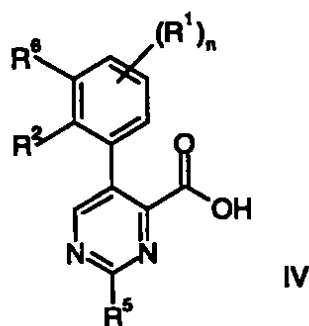


5

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

or

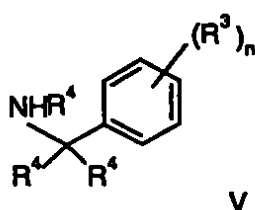
b) reacting a compound of formula



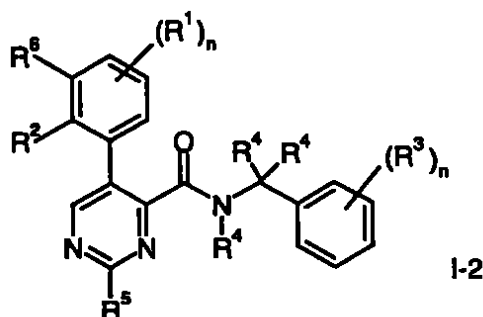
10 with a compound of formula

112

- 7 -



to give a compound of formula



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

- 5 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) a compound of formula II, for example [5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl]-methyl-amine is deprotected with KHMDS (potassium hexamethyldisilazide) in THF at 0° for 1 h and a compound of formula III, for example 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl chloride is added and the mixture is stirred at room temperature. A typical solvent is N,N-dimethylformamide. The desired compound of formula I-1 is obtained in good yields.

15 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 NEt_3 , EDCI (N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide hydrochloride) and HOBT (1-hydroxy-benzotriazole). The mixture is stirred for about 12 hs at room temperature. The desired product is obtained after purification in good yields.

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 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.

- 8 -

The following schemes 1-6 describe the processes for preparation of compounds of formula I in more detail. The starting materials of formulae III, VIII, IX, XII, XIII, XVI, XVII and XII are known compounds and may be prepared according to methods known in the art.

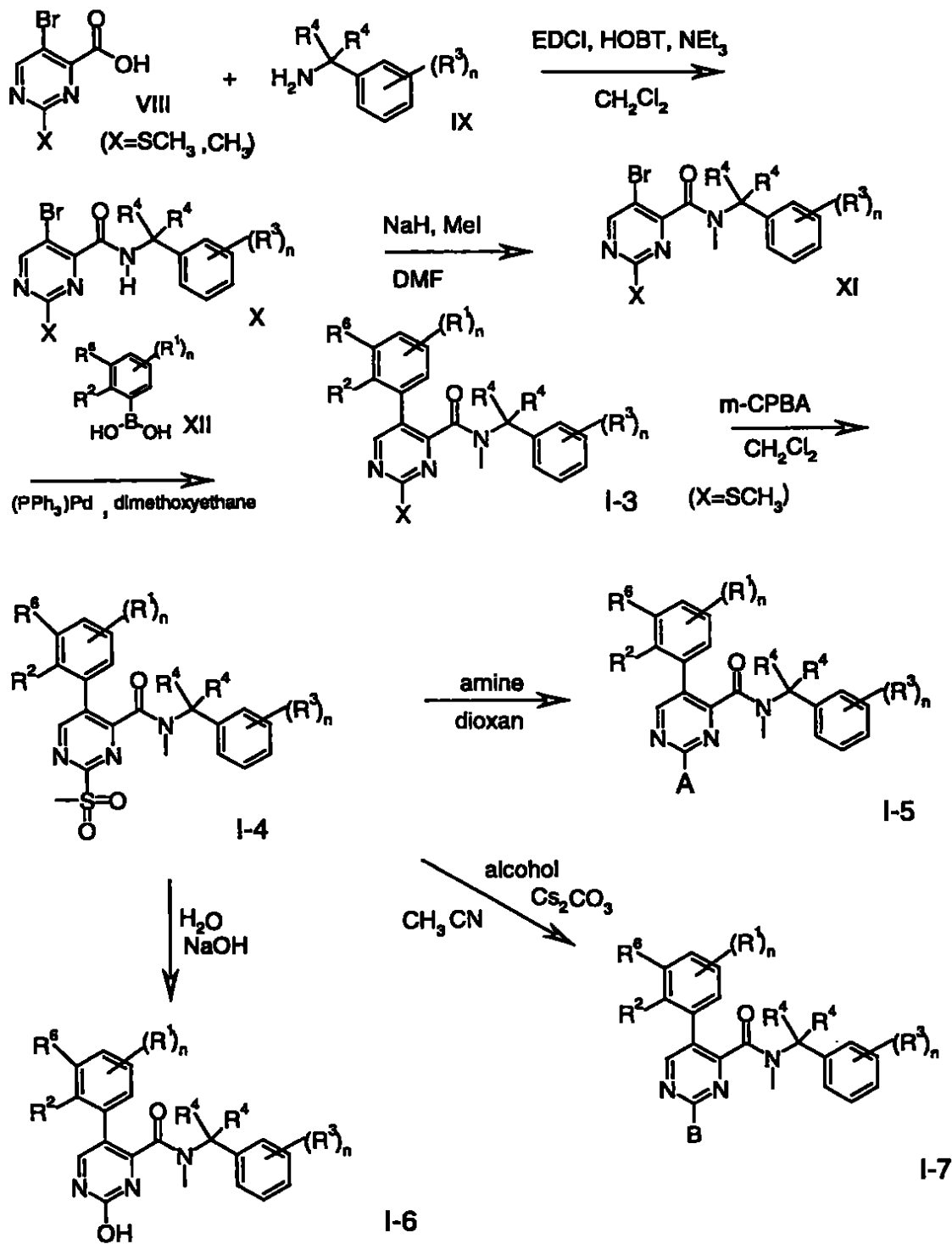
5 In the schemes the following abbreviations have been used:

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

712
113

- 9 -

Scheme 1



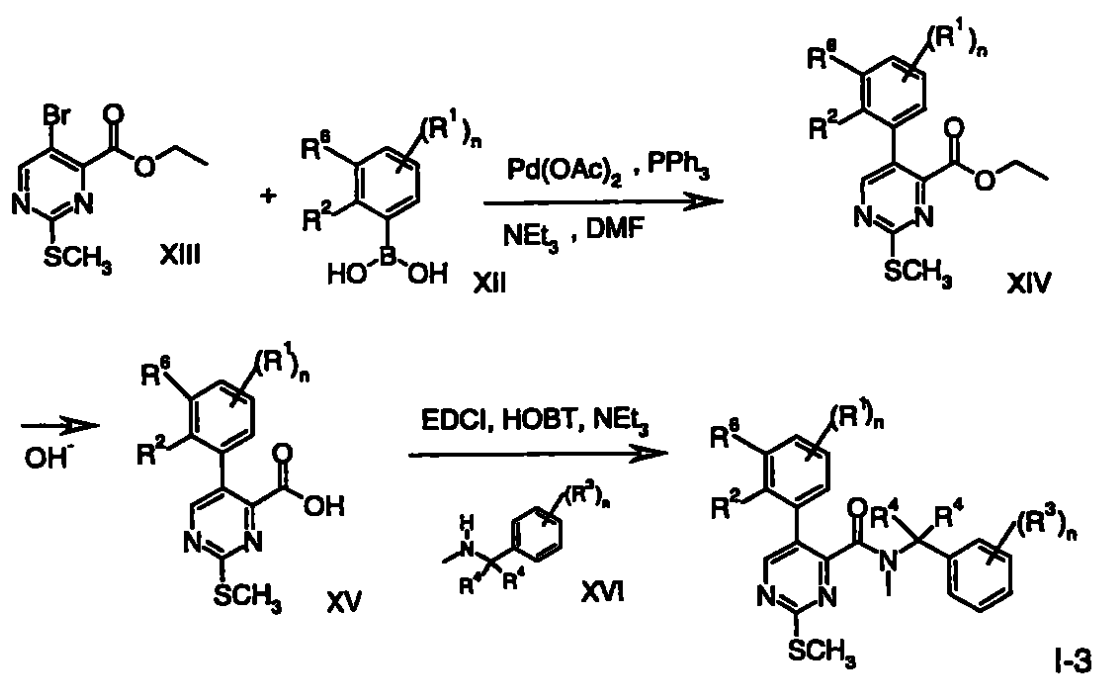
The substituents $\text{R}^1 - \text{R}^6$ are given above.

A is an amine group, such as amino, piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl, morpholinyl, imidazolyl, piperidinyl, benzylamino or $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$, and B is

5 lower alkoxy, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}-\text{morpholinyl}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}-\text{piperidinyl}$ or $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$;

- 10 -

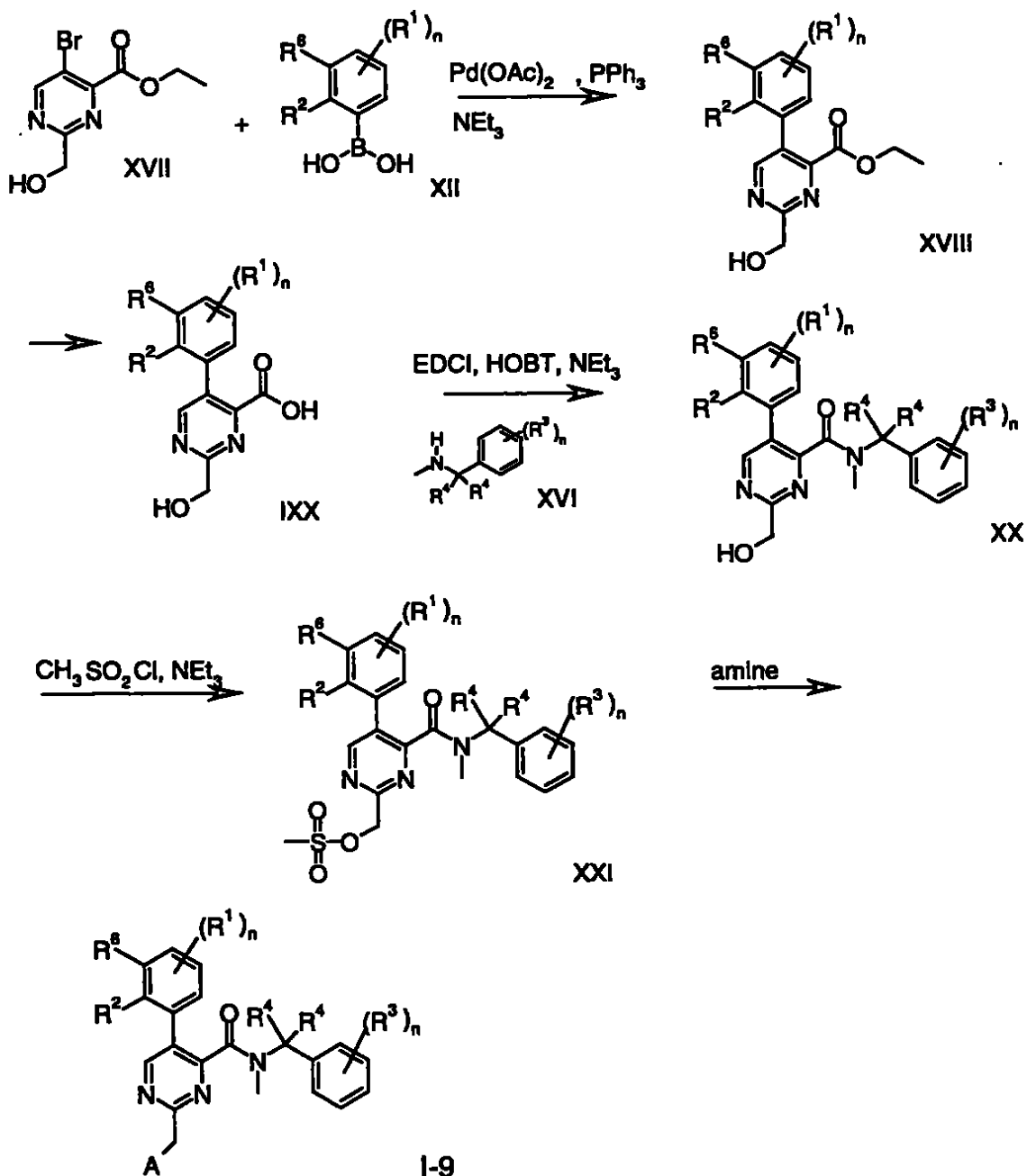
Scheme 2



The substituents are given above.

- 11 -

Scheme 3

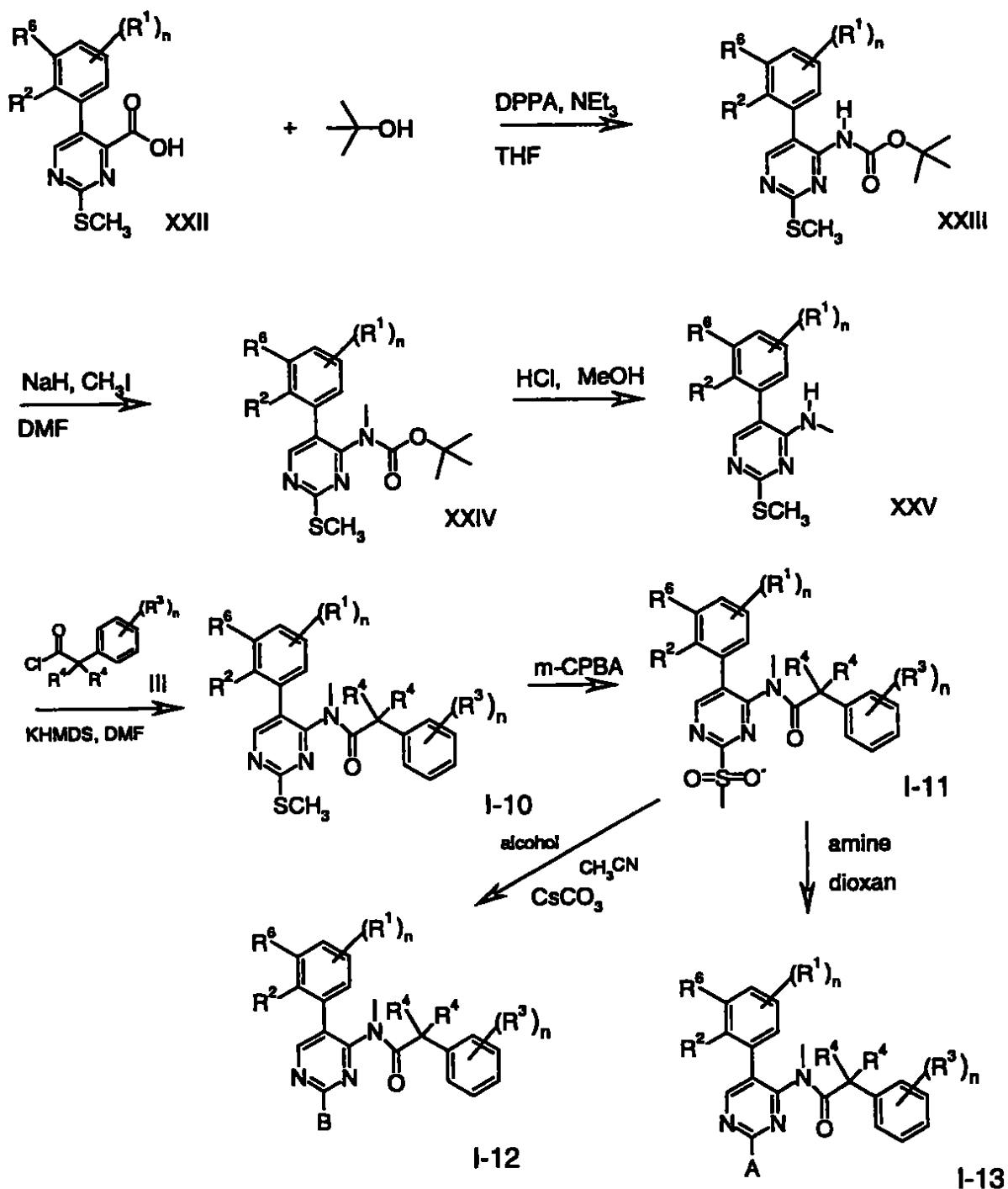


The substituents $R^1 - R^6$ are given above.

A is an amine group, such as amino, piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl, morpholinyl, imidazolyl, piperidinyl, benzylamino or $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$.

- 12 -

Scheme 4



The substituents $R^1 - R^6$ are given above.

- A is an amine group, such as amino, piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl, morpholinyl, imidazolyl, piperidinyl, benzylamino or $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^4)_2$, and B is lower alkoxy, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morpholinyl, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinyl or $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^4)_2$;

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.

5 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
10 %) 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
15 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 pK_i, is in the scope of 8,00-8,90 for the
20 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
25 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
30 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.

- 14 -

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.

- 5 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
10 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.

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

Example 1

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

- 20 a) 5-Bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide

To a solution of 3.54 g (14.21 mmol) 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic
3.92 ml (28.24 mmol) triethylamin, 2.17 g (14.21 mmol) 1-hydroxy-benzotriazol and 2.72
g (14.21 mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride acid in
25 200 ml CH₂Cl₂ 3.80 g (15.63 mmol) 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamin were added. The
reaction mixture was stirred for 16 hrs. The reaction mixture was 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) to give 4.70 g (69%) 5-bromo-2-
30 methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide as a
colorless solid.

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

To a solution of 4.40 g (9.28 mmol) 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide in 50 ml N,N-dimethylformamide 0.48 g (12.06 mmol) sodiumhydride (60% dispersion in mineral oil) was added and the reaction mixture stirred for 1 hr. After the addition of 0.92 ml (14.85 mmol) methyl iodide at 0°, the reaction mixture was stirred for 3 hrs. at RT. The reaction mixture was distributed between 100 ml H₂O, 100 ml brine and 100 ml CH₂Cl₂. The phases were separated, the aqueous layer washed twice with 100 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/ethyl acetate 40:1) to give 3.50 g (77 %) 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil.

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

To a suspension of 3.50 g (7.17 mmol) 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide, 0.213 g (0.2 mmol) tetrakis-(triphenylphosphin)palladium and 0.96 g (7.89 mmol) phenylboronic acid in 40 ml 1,2-dimethoxyethane a solution of 0.83 g (7.89 mmol) Na₂CO₃ in 15 ml H₂O was added. The resulting reaction mixture was heated at reflux for 16 hrs. After evaporation of the 1,2-dimethoxyethan, the aqueous phase was extracted twice with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/ethyl acetate 40:1) and crystallised to give 2.4 g (69 %) 2-methylsulfanyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as off-white crystals, m.p 109.7-110.7°.

Example 2

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

To a solution of 2.30 g (4.74 mmol) 2-methylsulfanyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 90 ml CH₂Cl₂ 2.92 g (11.4 mmol) 3-chloroperbenzoic acid (70%) was added at 5° and the reaction mixture stirred for 3 hrs. at RT. After addition of 100 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

- 16 -

give 2.30 g (94 %) 2-methanesulfonyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, MS (EI): 517 (M⁺).

Example 3

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

To a solution of 0.3 g (0.58 mmol) 2-methanesulfonyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.12 ml (1.45 mmol) morpholine 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 9:1) to give 0.16 g (53%) 2-morpholin-4-yl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a off-white solid, m.p. 154.0-155.0°.

Example 4

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

20 To a solution of 0.3 g (0.58 mmol) 2-methanesulfonyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.16 ml (1.45 mmol) benzylamine 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 50:1) to give 0.14 g (44%) 2-benzylamino-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a off-white solid, m.p. 128.5-129.5°.

Example 5

30 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.3 g (0.58 mmol) 2-methanesulfonyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.16 ml (1.45 mmol) 1-methyl-piperazine 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

- 17 -

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/NH₄OH 140:10:1) to give 0.15 g (48%) 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a off-white solid, m.p. 162.0-162.8°.

Example 6

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

To a solution of 0.3 g (0.58 mmol) 2-methanesulfonyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.16 ml (1.45 mmol) 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/MeOH/NH₄OH 130:10:1) to give 0.05 g (16 %) 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a off-white solid, m.p. 108.5-109.5°.

Example 7

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

To a solution of 0.3 g (0.58 mmol) 2-methanesulfonyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan/H₂O 5 ml 2N NaOH solution was added. The reaction mixture was stirred for 3 hrs. The pH of the reaction solution was than adjusted to 4 with 25% HCl. The aqueous layer was extracted three times 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 0.20 g (75%) 2-hydroxy-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a off-white solid, m.p. 218.5-219.5°.

Example 8

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

- 18 -

To a solution of 0.3 g (0.58 mmol) 2-methanesulfonyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 20 ml N,N-dimethylformamide a stream of NH₃-Gas was introduced during 10 Min. The reaction mixture was poured onto 100 ml H₂O. The aqueous layer was extracted three times with 50 ml CH₂Cl₂, the combined organic layers dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 140:10:1) to give 0.17 g (65%) 2-amino-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a off-white solid, m.p. 181.5-182.5°.

Example 9

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

To a solution of 0.45 g (0.87 mmol) 2-methanesulfonyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 15 ml methanol 0.123 g (2.17 mmol) sodiummethanolate (95%) were added at RT and the reaction solution stirred for 12 hrs. The reaction mixture was distributed between 100 ml H₂O and 100 ml CH₂Cl₂. The aqueous layer was extracted three times 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 0.30 g (73 %) 2-methoxy-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a off-white solid, m.p. 97.5-98.5°.

Example 10

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

a) 5-Bromo-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide

To a solution of 2.17 g (10 mmol) 5-Bromo-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid 3.18 ml (24 mmol) triethylamin, 1.62 g (12 mmol) 1-hydroxy-benzotriazol and 1.91 g (12 mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride in 100 ml CH₂Cl₂ 2.91 g (12 mmol) 3,5-bis-trifluormethyl-benzylamin were added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. The reaction mixture was 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) to give 2.95 g (67 %) 5-bromo-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide as a pale yellow solid.

- 19 -

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

- To a solution of 2.28 g (5 mmol) 5-bromo-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide in 20 ml N,N-dimethylformamide 0.26 g (5.5 mmol) sodiumhydride (60% dispersion in mineral oil) was added and the reaction mixture stirred for 1 hr. After the addition of 0.4 ml (6.5 mmol) methyl iodide at 0°, the reaction mixture was stirred for 3 hrs. at RT. The reaction mixture was distributed between 80 ml H₂O, 80 ml brine and 80 ml CH₂Cl₂. The phases were separated, the aqueous layer washed twice with 80 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 19:1) to give 1.98 g (87 %) 5-bromo-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a waxy solid.

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

- To a suspension of 0.456 g (1 mmol) 5-bromo-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide, 0.034 g (0.2 mmol) tetrakis-(triphenylphosphin)palladium and 0.121 g (1 mmol) phenylboronic acid in 20 ml 1,2-dimethoxyethane a solution of 0.105 g (1 mmol) Na₂CO₃ in 8 ml H₂O was added. The resulting reaction mixture was heated at reflux for 16 hrs. After evaporation of the 1,2-dimethoxyethan, the aqueous phase was extracted twice with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 40:1) and crystallised (Ethanol) to give 0.258 g (57 %) 2-methyl-5-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as off-white crystals, m.p. 149-152°.

25

Example 11

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

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

- To a solution of 3.20 g (11.55 mmol) 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester in 40 ml N,N-dimethylformamid 2.70 g (17.32 mmol) 2-chloro-phenylboronic acid, 4.82 ml (34.64 mmol) triethylamin, 0.077 g (0.35 mmol) palladium(II)acetate and 0.167 g (0.72 mmol) triphenylphosphin were added and the resulting reaction mixture heated for 4 hrs. at 105°. The reaction mixture was evaporated and the residue dissolved in 100 ml CH₂Cl₂. The organic phase was washed with 80 ml 0.5

- 20 -

N NaOH-Solution, 80 ml H₂O and 80 ml brine. The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) to give 3.00 g (84 %) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester a as pale brown oil.

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

To a solution of 3.00 g (9.72 mmol) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester in 15 ml ethanol a solution of 0.58 g (14.5 mmol) NaOH in 15 ml was added at RT and the reaction solution was stirred for 1 hr. The pH of the solution was than adjusted to 1 by addition of 25% HCl. The resulting solution was extracted twice
10 with 100 ml CH₂Cl₂ /methanol (2:1). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was suspended in 20 ml diisopropylether, filtered and dried to give 2.40 g (88 %) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid a as an off-white solid.

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

To a suspension of 2.40 g (8.55 mmol) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid 2.38 ml (17.1 mmol) triethylamin, 1.30 g (8.55 mmol) 1-hydroxy-benzotriazol and 1.63 g (8.55 mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride in 80 ml CH₂Cl₂ 2.41 g (8.55 mmol) (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine were added. The reaction mixture was stirred for
20 16 hrs. The reaction mixture was 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, CH₂Cl₂) to give 3.80 g (85 %) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP):
25 520.1 (M+H)⁺.

Example 12

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

30 To a solution of 3.70 g (7.12 mmol) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 100 ml CH₂Cl₂ 4.38 g (17.8 mmol) 3-chloroperbenzoic acid (70%) was added at 5° and the reaction mixture stirred for 2 hrs. at RT. The solution was washed with 80 ml sat. NaHCO₃-solution, 80 ml diluted NaHSO₃-solution and 80 ml H₂O. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered

- 21 -

and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100:1) to give 3.10 g (97 %) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 551.9 (M+H)⁺.

5

Example 13

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

To a solution of 0.40 g (0.72 mmol) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.20 ml (1.81 mmol) 1-methyl-piperazine 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/NH₄OH 110:10:1) to give 0.37 g (89 %) 5-(2-chloro-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 572.1 (M+H)⁺.

Example 14

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

To a solution of 0.56 g (0.10 mmol) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 10 ml dioxan 0.27 ml (2.54 mmol) 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/MeOH/NH₄OH 140:10:1) to give 0.49 g (86 %) 5-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 560.2 (M+H)⁺.

30

Example 15

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

To a solution of 0.5 g (0.91 mmol) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 20 ml acetonitrile 0.14 ml (1.18 mmol) 2-dimethylamino-propanol and 1.47 g (4.53 mmol) Cs₂CO₃ were added.

- 22 -

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/NH₄OH 110:10:1) to give 0.40 g (77 %) 5-(2-chloro-phenyl)-2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 575.1 (M+H)⁺.

Example 16

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

To a solution of 0.50 g (0.91 mmol) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 20 ml acetonitrile 0.118 ml (1.18 mmol) 2-dimethylamino-ethanol and 1.47 g (4.53 mmol) Cs₂CO₃ were added.

15 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/NH₄OH 110:10:1) to give 0.40 g (77 %) 5-(2-chloro-phenyl)-2-(3-dimethylamino-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a off-white solid, MS (ISP): 561.3 (M+H)⁺.

Example 17

25 5-(2-Chloro-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amid

To a solution of 0.50 g (0.91 mmol) 5-(2-chloro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide in 20 ml acetonitrile 0.143 ml (1.18 mmol) N-(2-hydroxyethyl)morpholine and 1.47 g (4.53 mmol) Cs₂CO₃ 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, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 140:10:1) to give 0.40 g (73 %) 5-(2-chloro-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a off-white foam, MS (ISP): 603.0 (M+H)⁺.

- 23 -

Example 18

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

In an analogous manner to that described in Example 11 a) there was obtained from 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester and o-tolylboronic acid 2-methylsulfanyl-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester, which was saponified as described in Example 11 b) and reacted with (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine to give as described in Example 11 c) 2-methylsulfanyl-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 500.2 (M+H)⁺.

Example 19

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

In an analogous manner to that described in Example 12 there was obtained from 2-methylsulfanyl-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 2-methylsulfonyl-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 531 (M⁺).

Example 20

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

In an analogous manner to that described in Example 14 there was obtained from 2-methylsulfonyl-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethylamin 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 540.3 (M+H)⁺.

Example 21

2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-o-tolyl-pyrimidine-4-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-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylamino-ethanol 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white

- 24 -

foam, MS (ISP): 541.2 (M+H)⁺, which was treated with HCl in Ethanol in the usual way to give 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide hydrochloride, m.p. 147-149°.

Example 22

- 5 2-(3-Dimethylamino-propoxy)-5-o-tolyl-pyrimidine-4-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-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylamino-propanol 2-(2-dimethylamino-propoxy)-5-o-tolyl-
10 pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 555.2 (M+H)⁺.

Example 23

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

- 15 In an analogous manner to that described in Example 11 a) there was obtained from 2-bromo-5-methylsulfonyl-benzoic acid ethyl ester and 1-naphthylboronic acid 2-methylsulfonyl-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester, which was saponified as described in Example 11 b) and reacted with (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine to give as described in Example 11 c) 2-methylsulfonyl-5-
20 naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 535 (M⁺).

Example 24

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

- 25 In an analogous manner to that described in Example 12 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 567 (M⁺).

Example 25

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

In an analogous manner to that described in Example 13 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methyl-piperazin 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 588.2(M+H)⁺.

Example 26

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

In an analogous manner to that described in Example 14 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethylamin 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 576.2 (M+H)⁺.

Example 27

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

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylamino-ethanol 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (TSP): 576 (M⁺).

Example 28

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

In an analogous manner to that described in Example 17 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and N-(2-hydroxyethyl)morpholine 2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 619.2 (M+H)⁺.

- 26 -

Example 29

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

- 5 In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylamino-propanol 2-(2-dimethylamino-propoxy)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 591.1 (M+H)⁺.

Example 30

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

- In an analogous manner to that described in Example 11 a) there was obtained from 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester and 2-methoxy-phenyl boronic acid 5-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester, which was saponified as described in Example 11 b) and reacted with (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine to give as described in Example 11 c) 5-(2-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide, MS (EI): 515 (M⁺).
- 15

Example 31

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

- In an analogous manner to that described in Example 12 there was obtained from 2-methanesulfanyl-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 2-methanesulfonyl-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (TSP): 547 (M⁺).
- 25

Example 32

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

- 30 In an analogous manner to that described in Example 14 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethylamin 2-(2-

- 27 -

dimethylamino-ethylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 556.1 (M+H)⁺.

Example 33

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

In an analogous manner to that described in Example 13 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methyl-piperazine 5-(2-methoxy-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 557.2 (M+H)⁺.



Example 34

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

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethanol 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 557.2 (M+H)⁺.

20 benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 557.2 (M+H)⁺.

Example 35

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

25 In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminopropanol 2-(2-dimethylamino-propoxy)-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 571.1 (M+H)⁺.

30

Example 36

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

In an analogous manner to that described in Example 17 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-(2-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and N-(2-hydroxyethyl)morpholine 5-(2-

35

trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and N-(2-hydroxyethyl)morpholine 5-(2-

- 28 -

methoxy-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 599.1 (M+H)⁺.

Example 37

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

In an analogous manner to that described in Example 11 a) there was obtained from 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester and 2-naphthylboronic acid 2-methylsulfanyl-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester, which was saponified as described in Example 11 b) and reacted with (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine to give as described in Example 11 c) 2-methylsulfanyl-5-
10 naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 536.2 (M+H)⁺.

Example 38

15 2-Methanesulfonyl-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 12 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-
20 amide as a white foam, MS (TSP): 567(M⁺).

Example 39

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

In an analogous manner to that described in Example 13 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methylpiperazine 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 588.3 (M+H)⁺.

Example 40

30 2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

- 29 -

In an analogous manner to that described in Example 14 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethylamin 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 576.1 (M+H)⁺.

Example 41

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

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 2-methanesulfonyl-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethanol 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-naphthalen-2-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 577.1 (M+H)⁺.

Example 42

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

In an analogous manner to that described in Example 11 a) there was obtained from 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester and 4-fluoroboronic acid 5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester, which was saponified as described in Example 11 b) and reacted with (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine to give as described in Example 11 c) 5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 503 (M⁺).

Example 43

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

In an analogous manner to that described in Example 12 there was obtained from 5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 535 (M⁺).

- 30 -

Example 44

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

In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminopropanol 2-(3-dimethylamino-propoxy)-5-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 559.3 (M+H)⁺.

Example 45

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

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethanol 2-(3-dimethylamino-ethoxy)-5-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 545.2 (M+H)⁺.

Example 46

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

In an analogous manner to that described in Example 14 there was obtained from 5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethylamin 2-(3-dimethylamino-ethylamino)-5-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 544.2 (M+H)⁺.

Example 47

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

In an analogous manner to that described in Example 17 there was obtained from 5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and N-(2-hydroxyethyl)morpholine 5-(4-fluoro-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 587.2 (M+H)⁺.

- 31 -

Example 48

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

In an analogous manner to that described in Example 11 a) there was obtained from 5-bromo-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester and 4-fluoro-2-methyl-phenyl boronic acid 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid ethyl ester, which was saponified as described in Example 11 b) and reacted with (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine to give as described in Example 11 c) 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 517 (M⁺).

Example 49

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

In an analogous manner to that described in Example 12 there was obtained from 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 3-chloroperbenzoic acid 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (EI): 549 (M⁺).

Example 50

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

In an analogous manner to that described in Example 17 there was obtained from 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and N-(2-hydroxyethyl)morpholine 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 601.1 (M+H)⁺.

Example 51

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

In an analogous manner to that described in Example 15 there was obtained from 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminopropanol 2-(3-

- 32 -

dimethylamino-propoxy)-5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid
(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 573.1 (M+H)⁺.

Example 52

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

In an analogous manner to that described in Example 16 there was obtained from 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethanol 2-(3-dimethylamino-ethoxy)-5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-
10 trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 559.2 (M+H)⁺.

Example 53

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

In an analogous manner to that described in Example 13 there was obtained from 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 1-methyl-piperazine 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 570.2 (M+H)⁺.

20

Example 54

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

In an analogous manner to that described in Example 14 there was obtained from 5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and 2-dimethylaminoethylamin 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a white foam, MS (ISP): 558.3 (M+H)⁺.

30

Example A

Tablets of the following composition are manufactured in the usual manner:

mg/tablet

	Active substance	5
5	Lactose	45
	Corn starch	15
	Microcrystalline cellulose	34
	Magnesium stearate	1
	Tablet weight	100



10

Example B

Capsules of the following composition are manufactured:

mg/capsule

	Active substance	10
	Lactose	155
15	Corn starch	30
	Talc	5
	Capsule fill weight	200



20

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.

Example C

Suppositories of the following composition are manufactured:

mg/supp.

	Active substance	15
25	Suppository mass	1285
	Total	1300

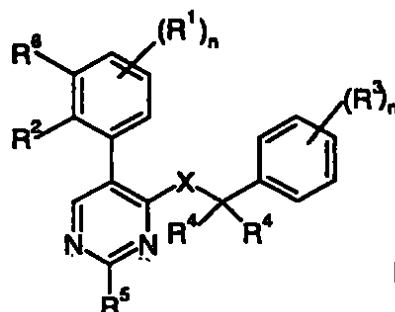
The suppository mass is melted in a glass or steel vessel, mixed thoroughly and cooled to 45°C. Thereupon, the finely powdered active substance is added thereto and

- 34 -

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 individually in wax paper or metal foil.

Claims

1. Compounds of the general formula



wherein

- 5 R^1 is hydrogen or halogen;
- R^2 is hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkoxy;
- R^3 is halogen, trifluoromethyl, lower alkoxy or lower alkyl;
- R^4 is hydrogen or lower alkyl;
- 10 R^5 is lower alkyl, lower alkoxy, amino, hydroxy, hydroxy-lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -morpholinyl, $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolyl, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morpholinyl, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinyl, lower alkyl-sulfanyl, lower alkyl-sulfonyl, benzylamino, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^4)_2$, $-(CH_2)_{n+1}N(R^4)_2$, or $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^4)_2$;
- R^6 is hydrogen;
- 15 R^2 and R^6 or R^1 and R^6 may be together $-CH=CH-CH=CH-$, with the proviso that n for R^1 is 0;
- and
- n is 0 - 2;
- X is $-C(O)N(R^4)-$ or $-N(R^4)C(O)-$;
- 20 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

- 36 -

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 lower alkyl.

3. A compound according to claim 2, which is

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

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

4. 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 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -morpholinyl.

10 5. A compound according to claim 4, which is

5-(2-chloro-phenyl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amid.

15 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 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ or $-\text{O}(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ and n is 1 or 2.

7. A compound according to claim 6, which is

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

20 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-o-tolyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

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

25 2-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

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

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

30 5-(2-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

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

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

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

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

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

10 8. A compound according to claim 1, wherein X is $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, R^4 is methyl and R^5 is SCH_3 .

9. A compounds in accordance with claim 8, which is

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

15 methyl-amide or

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

10. A compound according to claim 1, wherein X is $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, R^4 is methyl
20 and R^2 and R^6 or R^1 and R^6 are together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.

11. A compound in accordance with claim 10, which is

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

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

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

30 2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide or

2-(3-dimethylamino-propoxy)-5-naphthalen-1-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

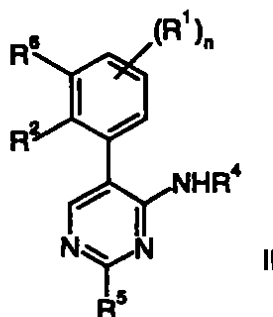
12. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of
35 claims 1-11 and pharmaceutically acceptable excipients.

- 38 -

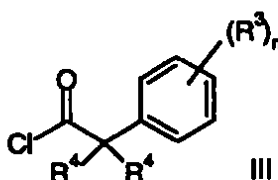
13. A medicament according to claim 12 for the treatment of diseases related to the NK-1 receptor antagonists.

14. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1, which process comprises

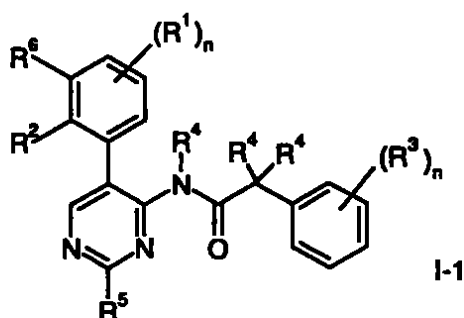
- 5 a) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula



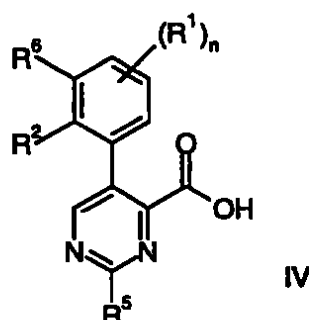
10

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

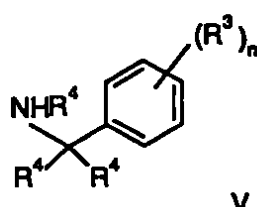
or

- b) reacting a compound of formula

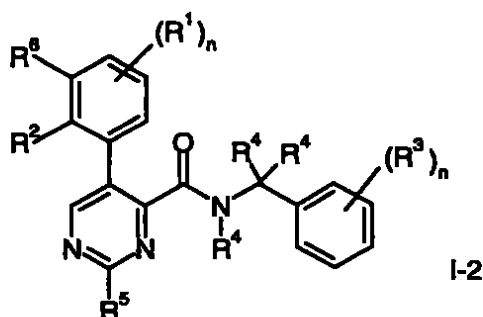
- 39 -



with a compound of formula



to give a compound of formula



5

wherein R^1 - R^5 and n have the significances given in claim 1, 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 15. A compound according to any one of claims 1-11, whenever prepared by a process as claimed in claim 14 or by an equivalent method.

16. The use of a compound in any one of claims 1-11 for the treatment of diseases related to the NK-1 receptor or for the manufacture of a medicament useful in the treatment of diseases.

15 17. The invention as hereinbefore described.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- 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 : 00039601 00000000 Folios: 128
Fecha (AND): 2000-05-29 16:19:59
Fecha: Trámite : 002 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 00-39601

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° 259, obra el poder
N° 15.256 conferido por F. HOFFMANN LA
ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI

Revisado

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-39601

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 JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar la traducción de la copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad. La traducción allegada con la solicitud no corresponde al objeto de la misma, puesto que varían las estructuras.

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

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

132
132

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-39601

Concepto Técnico no 992 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 28/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

133
153

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 992

EXPEDIENTE N° 0-39601

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 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.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, es necesario corregir las reivindicaciones 18 y 19 de forma tal que no se reivindique el empleo de compuestos de la invención, sino el compuesto como tal.

Revisar y corregir la redacción de la reivindicación 17, ya que en ella se establece: "..... siempre que esté preparado mediante un procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 14", pero al revisar la reivindicación 14, puede observarse que esta no hace relación a un procedimiento, sino a un medicamento. Esto se presta para confusión.

Debe tenerse en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras y precisas de forma tal que permitan delimitar el alcance de la invención. Además, en las reivindicaciones no se debe hacer referencia al capítulo descriptivo. Por este motivo, la reivindicación 20 debe corregirse, ya que de la forma en la cual se encuentra, no precisa ni delimita técnicamente la invención y además, está haciendo referencia a la descripción.

Al corregir las reivindicaciones se debe anexar nuevo capítulo reivindicatorio.

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.

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., 28 de junio de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-39601

AUTO 1938

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, requiérese 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. 8 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

**VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA
202022**