

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039601 00000002

Folios: 37

Fecha (AMD): 2000-08-16 15:17:31

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.-Solicitud de Patente de
Invencción para "DERIVADOS DE 5-FENIL-PIRIMIDINA".-Clase
A.61.-Expediente número 00-039.601.-

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

2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante, **excluyo** de la presente solicitud la reivindicación 20.

3. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Nuevas páginas 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 37, 52, 54, 58, 60, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 73, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 y 85 del texto de la descripción y las reivindicaciones **que reemplazan las originalmente presentadas** bajo los mismos números en las cuales:

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

(b) Se han modificado las reivindicaciones 1 y 12 con el fin de reemplazar el término "inferior" por la expresión "C1-C7". El sustento para dicha modificación se encuentra en las páginas 5 y 6 de la descripción;

(c) Se han modificado las reivindicaciones 18 y 19 con el fin de proteger en primer lugar el compuesto novedoso de la presente

invención y posteriormente su aplicación, como así lo requiere el señor Examinador.

- (d) Se ha modificado la reivindicación 17 para hacerla dependiente del procedimiento de la reivindicación 16 y no del procedimiento de la reivindicación 14. La inclusión incorrecta de dicha dependencia fue debido a un error de transcripción.
 - (e) Se ha excluido la reivindicación 20 del capítulo descriptivo.
- (2) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química (I) del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y
 - (3) Extracto en sus dos formas, que reemplaza el originalmente presentado, en el cual se ha incluido la reivindicación 1 que ha sido modificada.

3. En relación con la objeción del señor Examinador según la cual el solicitante **"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"**, atentamente me permito manifestar a usted que la copia certificada de la solicitud europea número 99110482.9, fue presentada a ese Despacho junto con el memorial de solicitud el 29 de Mayo de 2000.

De otra parte, muy respetuosamente también me permito aclarar a usted que mediante memorial de 17 de Julio de 2000, se presentó la traducción corregida de la solicitud europea 99110482.9, dentro del plazo que el artículo 4D3 del Convenio de París establece. Esto es, dentro del plazo de tres meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud el cual vence el 29 de Agosto del presente año.

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

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 14 AGO. 2000

Ante MI JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente, Jose Antonio

Lloreda

quien(es) exhibió(eron) la(s) G. C. 17.159.681 BLa

y la(s) Libreta(s) Militar(es): TP 10.781

El/los (s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
se (s) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el/los del mismo es cierto.
En fe de lo cual a los 12 de 2000 firma esta diligencia.

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C.: 17.159.681 de Bogotá



3

Nota:
Se retira folio 153 correspondiente
al extracto para publicación y el
154 que corresponde a la tarjeta de
archivo temático.
202040.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Integradora Colombiana de Tecnología e Internet

752

Expediente No		00039607	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Continue Arte final			

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°C.

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°C 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°C.

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°C.

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-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 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-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-fenil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de un sólido de color blancuzco, p.f. 162,0-162,8°C.

20

Ejemplo 6

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido
2-(2-dimetilamino-etilamino)-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
25 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°C.

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°C.

20

25

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 NH₃ durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de H₂O. La capa acuosa 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 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°C.

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 H₂O y 100 ml de CH₂Cl₂. La capa acuosa 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/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°C.

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

10 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 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

25 A una solución de 2,28 g (5 mmoles) de 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del ácido 5-bromo-2-metil-pirimidin-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

160
159

durante 1 hora. Después de añadir 0,4 ml (6,5 mmoles) de yoduro de metilo a 0°C, 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°C.

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°C. 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 cromatografía (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 pálido.

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

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°C 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)⁺.

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/

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-dimetilamino-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 hidrocloreto 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°C.

Ejemplo 22

(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

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°C . 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.

764

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)-pirimidin-4-carboxílico

a) éster 4-[(3,5-bis-trifluormetil-bencil)-metil-carbamoil]-5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilmetílico del ácido metansulfónico y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-clorometil-5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-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°C. 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-trifluormetil-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

766
765

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°C 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-

167
766

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-hidroxibenzotriazol y 0,22 g (1,15 mmoles) de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 0,25 g (1,38 mmoles) de (3,5-dimetoxibencil)-metilamina. 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-dimetoxibencil)-metilamida del ácido 2-metilsulfanil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico, en forma de una espuma blanca, MS (EI): 423 (M^+).

Ejemplo 65

(3,5-dimetoxibencil)-metilamida del ácido 2-metansulfonil-5-o-tolil-pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 0,45 g (1,06 mmoles) de (3,5-dimetoxibencil)-metilamida 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°C 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

468
167

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°C 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
15 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):
20 450,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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⁺).

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°C, 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

-30
769

(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°C, 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

25 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

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

b) éster terc.-butilico 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.-butilico 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°C, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre 75 ml de H_2O , 75 ml de sal muera y 75 ml de CH_2Cl_2 . Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con 75 ml de CH_2Cl_2 .
- 15 Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetato de etilo 19:1) obteniéndose 2,50 g (98%) del éster terc.-butilico 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.-butilico 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 CH_2Cl_2 . Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas

x77
777

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°C. 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

10 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 eva-

15 poraron. 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

20 (M+H⁺).

25

Ejemplo 74

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

772

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 CH₂Cl₂, se añadieron 1,46 g (5,91 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico (70%) a 5°C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. Después de la adición de 100 ml de solución saturada de NaHCO₃, las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂) 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 (M+H⁺).

Ejemplo 75

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 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 0,08 g (36% de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolil-

midin-4-il]-metil carbámico en 30 ml de MeOH/HCl (2N) se agitó a 55°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 (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°C. 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°C, 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 ($M+H^+$).

10

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,

975

	<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°C. 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
10 supositorios de los moldes y se envuelven individualmente en papel de cera o láminas metálicas.

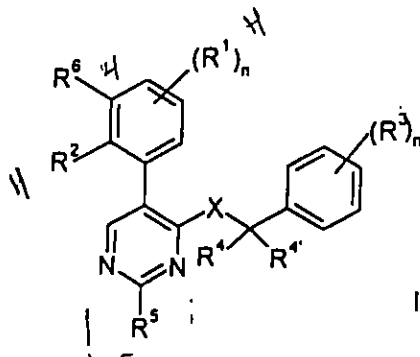
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general:



en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_7 o alcóxido C_1-C_7 ;

R^3 es halógeno, trifluorometilo, alcóxido C_1-C_7 o alquilo C_1-C_7 ;

R^4/R^4' son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

R^5 es alquilo C_1-C_7 , alcóxido C_1-C_7 , amino, hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_7 , $-(CH_2)_n$ -piperazinilo, $-(CH_2)_n$ -morfolinilo opcionalmente substituido con alquilo C_1-C_7 , $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morfolinilo, $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinilo, alquilo C_1-C_7 -sulfanilo, alquilo C_1-C_7 -sulfonilo, bencilamino, $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, $-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$, ó $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$ en donde $R^{4''}$ es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

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

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 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

(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.

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-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,

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

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-

188
779

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-car-
boxílico,

(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-carbo-
xílico,

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

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

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
e donde X es $-N(R^{4''})C(O)-$, $R^{4''}$ es alquilo C_1-C_7 y R^5 es
- $(CH_2)_n$ -piperazinilo, opcionalmente substituido con alquilo
 C_1-C_7 , - $(CH_2)_n$ -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-me-
til-piperazin-1-il)-5-o-tolil-pirimidin-4-il]-isobutirami-
25 da,

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-morfo-
lin-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

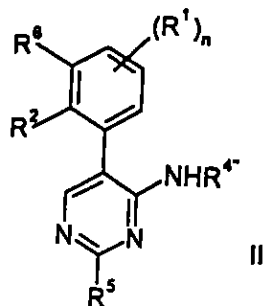
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[5-(2-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-N-metil-isobutiramida.

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.

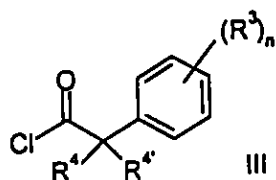
16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, como se ha definido en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

20 a) reacción de un compuesto de fórmula

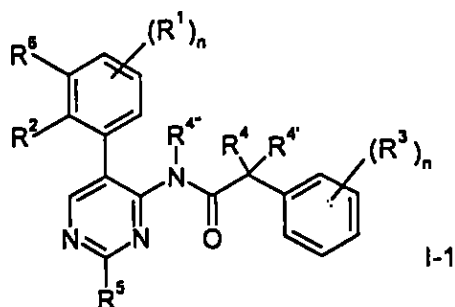


25

con un compuesto de fórmula



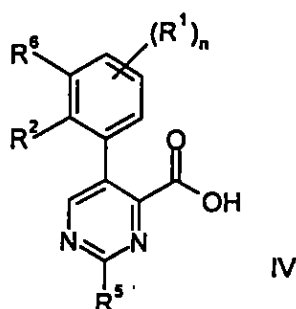
para dar un compuesto de fórmula



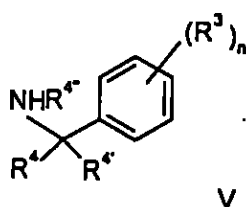
en donde R^1 - R^5 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

ó

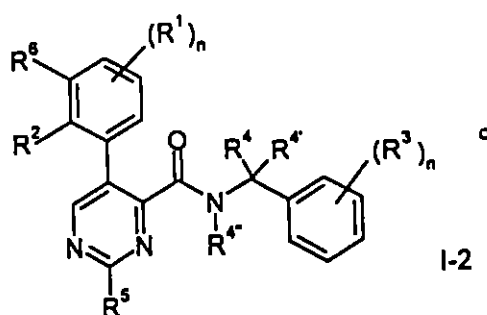
b) reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula



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 16 o mediante un método equivalente al mismo.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para ser usado en el tratamiento de enfermedades.

19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para ser usado en 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.