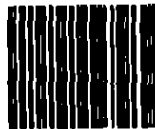


PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 11957

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM p.l.c. ✓

Dirección: ?

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Brentford, Middlesex, Inglaterra ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección: Carrera 13 No. 37-43, P.12

Teléfono: 2857460

Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017.67/TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Deirdre Mary Bergnette HICKEY-
Robert John IFE-Colin Andrew LEACH-Ivan Leo
PINTO-Stephen Allan SMITH-Steven James STANWAY ✓

Dirección: Carrera 13 # 37-43, P.12

Teléfono: 2857460

Fax: 2859267

E-mail:

Domicilio: Harlow, Essex, Inglaterra-Harlow, Essex, Inglaterra ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤

Título (54) COMPUESTOS NOVEDOSOS ✓

Nuevo Título: Pirimidinas de bencilo con actividad frente
contra el herpes simple

⑥

Clasificación Internacional (51) A61K 31/7068 ①

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

INGLESA

INGLESA

(32) Fecha

Feb, 16/2000 ✓

En, 19/2001 ✓

(31) Número de Solicitud

GB 0003636.8

GB 0101437.2

Fuente : Convención de París.

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 8756 y 9471

Fecha _____

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

Continuación del Numeral (4) INVENTOR (ES)

Domicilio : Harlow, Essex, Inglaterra- Harlow ,Essex,Inglaterra
Harlow, Essex, Inglaterra- Harlow ,Essex, Inglaterra

3

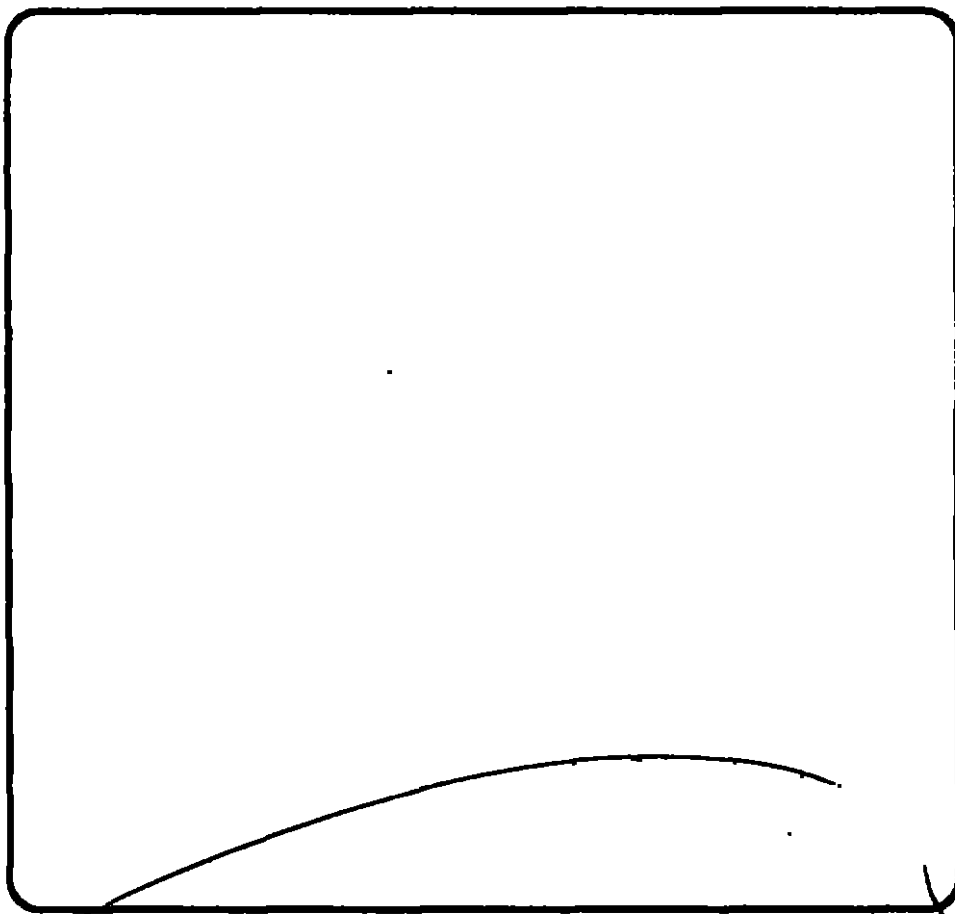
10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15.346
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C17'017.671 T.P. 2978

Instrucciones para la presentación de los anexos. ver reverso de esta página.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO DE PAGO
NIT : 800176089-2
FECHA DE PAGO : 13/02/2001
MONTANTO : 713.280,00
MONEDA : PESOS COLOMBIANOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 8,756
FECHA : FEBRERO 13 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2516951	13/02/2001	713.280.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356.640.00
		TOTAL :	356.640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

93 5 8

Industria y Comercio **SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 9,471
FECHA : FEBRERO 15 DE 2001

RECIBO OFICIAL DE CAJA
FECHA DE EMISIÓN: 15/02/2001
MONTANTO: 200,000.00
CÓDIGO DE BARRAS: 3303389
CÓDIGO DE VERIFICACIÓN: 15/02/2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3303389	15/02/2001	200,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCAION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	100,000.00

SOM: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

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

En el Documento WO 95/00649 (SmithKline Beecham, sociedad pública limitada) se describe la enzima fosfolipasa A₂: Fosfolipasa A₂ Asociada con Lipoproteína (Lp-PLA₂; del inglés, Lipoprotein Associated Phospholipase A₂), la secuencia, el aislamiento y la purificación de la misma, ácidos nucleicos aislados que codifican la enzima, y células huésped recombinantes transformadas con DNA que codifica la enzima. Los usos terapéuticos propuestos para los inhibidores de la enzima incluían aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, e inflamaciones aguda y crónica. En una publicación subsiguiente del mismo grupo se describe adicionalmente esta enzima (D. Tew et al., Arterioscler Thromb Vas Biol 1.996: 16; 591-9), que es denominada LDL-PLA₂. En una posterior solicitud de patente (WO 95/09921, Icos Corporation) y una publicación de Nature relacionada (Tjoelker et al., volumen 374, 6 de Abril de 1.995, 549) se describe la enzima PAF-AH, que tiene esencialmente la misma secuencia que Lp-PLA₂, y se sugiere que puede tener potencial como proteína terapéutica para regular procesos inflamatorios patológicos.

Se ha mostrado que Lp-PLA₂ es responsable de la conversión de la fosfatidilcolina en lisofosfatidilcolina durante la conversión de la lipoproteína de baja densidad (LDL; del inglés, low density lipoprotein) en su forma oxidada. Se sabe que la enzima hidroliza el éster sn-2 de la fosfatidilcolina oxidada para proporcionar lisofosfatidilcolina y un ácido graso oxidativamente modificado. Ambos productos de la acción de Lp-PLA₂ son biológicamente activos, sabiéndose que la lisofosfatidilcolina, un componente de la LDL oxi-

7 10

dada, es un potente agente quimioatrayente para los monocitos circulantes. Se piensa que, como tal, la lisofosfatidilcolina desempeña una función significativa en la aterosclerosis al ser responsable de la acumulación de células cargadas de éster de colesterol en las arterias. Por lo tanto, habría que esperar que la inhibición de la enzima Lp-PLA₂ detuviera el aumento de estas lesiones ricas en macrófagos (por inhibición de la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados) y, en consecuencia, fuera útil en el tratamiento de la aterosclerosis.

En un estudio recién publicado [WOSCOPS - Packard et al., *N. Engl. J. Med.* 343 (2.000), 1.148-1.155], se ha mostrado que el nivel de la enzima Lp-PLA₂ es un factor independiente de riesgo en la coronariopatía.

15 Se piensa también que el contenido aumentado de lisofosfatidilcolina de la LDL oxidativamente modificada es responsable de la alteración endotelial observada en pacientes con aterosclerosis. Por consiguiente, los inhibidores de Lp-PLA₂ podrían mostrarse beneficiosos en el tratamiento de este fenómeno. Un inhibidor de Lp-PLA₂ podría encontrar también utilidad en otros estados morbosos que presentaran una alteración endotelial, incluyendo diabetes, hipertensión, angina de pecho, y tras la isquemia y la reperfusión.

Además, los inhibidores de Lp-PLA₂ pueden tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos celulares expresan Lp-PLA₂. Los ejemplos de tales trastornos incluyen la soriasis.

Además, los inhibidores de Lp-PLA₂ pueden tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique oxidación de lípidos junto con actividad Lp-PLA₂ para producir los dos productos perjudiciales, lisofosfatidilcolina y ácidos grasos oxidativamente modificados. Dichos estados incluyen los susodichos estados aterosclerosis, diabetes, artritis

En Las solicitudes de patente WO 96/13484, WO 96/19451, WO 97/02242, WO 97/217675, WO 97/217676, WO 97/41098 y WO 97/41099 (SmithKline Beecham, sociedad pública limitada) se describen inter alia varias series de compuestos de 4-tionil/sulfinil/sulfonil-azetidinona que son inhibidores de la enzima Lp-PLA₂. Estos son inhibidores acilantes irreversibles (Tew et al., Biochemistry, 37, 10.087, 1.998).

En consecuencia, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I):

30



9 ~~8~~

R^a es hidrógeno, halógeno, alquiloC₍₁₋₃₎, alcoxiloC₍₁₋₃₎, hidroxialquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎tio, alquiloC₍₁₋₃₎-sulfinilo, aminoalquiloC₍₁₋₃₎, mono- o di-alquiloC₍₁₋₃₎aminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alcoxiloC₍₁₋₃₎alquiloC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎sulfonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎carboxilo, o alquiloC₍₁₋₃₎carboxialquiloC₍₁₋₃₎;

R^b es hidrógeno, halógeno, alquiloC₍₁₋₃₎ o hidroxialquiloC₍₁₋₃₎, con la condición de que R^a y R^b no sean simultáneamente hidrógeno; o

R^a y R^b son conjuntamente $(CH_2)_n$, en el que n es 3 ó 4, para formar, con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos, un anillo carbocíclico fusionado de 5 ó 6 miembros; o

R^a y R^b , junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos, forman un anillo benzo o heteroarílico fusionado que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquiloC₍₁₋₄₎, ciano, alcoxiloC₍₁₋₄₎, alquiloC₍₁₋₄₎tio, o de mono- a perfluoro-alquiloC₍₁₋₄₎;

R^c es hidrógeno o alquiloC₍₁₋₃₎;

R^2 es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquiloC₍₁₋₁₈₎ (preferiblemente alquiloC₍₁₋₆₎), alcoxiloC₍₁₋₁₈₎ (preferiblemente alcoxiloC₍₁₋₆₎), alquiloC₍₁₋₁₈₎tio (preferiblemente alquiloC₍₁₋₆₎tio), aril-alcoxiloC₍₁₋₁₈₎ (preferiblemente aril-alcoxiloC₍₁₋₆₎), hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, NR⁶COR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, NR⁶SO₂R⁷, NR⁸R⁹, de mono- a perfluoro-alquiloC₍₁₋₄₎, de mono- a perfluoro-alcoxiloC₍₁₋₄₎arilo, y aril-alquiloC₍₁₋₄₎;

R^3 es hidrógeno, alquiloC₍₁₋₆₎, que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados

entre hidroxilo, halógeno, OR^6 , COR^6 , carboxilo, $COOR^6$, $CONR^8R^9$, NR^8R^9 , NR^8COR^9 , mono- o di-(hidroxialquiloC₍₁₋₆₎)amino y N-hidroxialquiloC₍₁₋₆₎-N-alquiloC₍₁₋₆₎amino, tal como, por ejemplo, 1-piperidinoetilo; o

5 R^3 es Het-alquiloC₍₀₋₄₎, en el que Het es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende N y, opcionalmente, O o S, unido a través de un átomo de carbono anular y en el que N puede estar sustituido con COR^6 , $COOR^6$, $CONR^8R^9$, o
10 $alquiloC_{(1-6)}$ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, OR^6 , COR^6 , carboxilo, $COOR^6$, $CONR^8R^9$ o NR^8R^9 , tal como, por ejemplo, piperidin-4-ilo o pirrolidin-3-ilo;

R^4 es un anillo arílico o heteroarílico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser
15 iguales o diferentes, seleccionados entre $alquiloC_{(1-18)}$ (preferiblemente $alquiloC_{(1-6)}$), $alcoxiloC_{(1-18)}$ (preferiblemente $alcoxiloC_{(1-6)}$), $alquiloC_{(1-18)}tio$ (preferiblemente $alquiloC_{(1-6)}tio$), aril- $alcoxiloC_{(1-18)}$ (preferiblemente aril- $alcoxiloC_{(1-6)}$), hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxilo, $COOR^6$,
20 NR^6COR^7 , $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , de mono- a perfluoro- $alquiloC_{(1-4)}$, y de mono- a perfluoro- $alcoxiloC_{(1-4)}$;

R^5 es un anillo arílico o heteroarílico que además está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que
25 pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre $alquiloC_{(1-18)}$ (preferiblemente $alquiloC_{(1-6)}$), $alcoxiloC_{(1-18)}$ (preferiblemente $alcoxiloC_{(1-6)}$), $alquiloC_{(1-18)}tio$ (preferiblemente $alquiloC_{(1-6)}tio$), aril- $alcoxiloC_{(1-18)}$ (preferiblemente aril- $alcoxiloC_{(1-6)}$), hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi-
30 lo, $COOR^6$, $CONR^8R^9$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , de mono- a perfluoro- $alquiloC_{(1-4)}$, y de mono- a perfluoro- $alcoxiloC_{(1-4)}$;



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

R^8 y R^9 , que pueden ser iguales o diferentes, son selec-
5 cionados, cada uno, entre hidrógeno y alquilo $C_{(1-12)}$ (preferi-
blemente alquilo $C_{(1-6)}$); o

R^8 y R^9 , junto con el nitrógeno al están unidos, forman
un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o
más heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno,
10 nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno
o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, al-
quilo $C_{(1-4)}$, alquil $C_{(1-4)}$ CO, arilo, por ejemplo, fenilo, y
aralquilo, por ejemplo, bencilo, tal como, por ejemplo, mor-
folina o piperazina; o

15 R^8 y R^9 , que pueden ser iguales o diferentes, son selec-
cionados, cada uno, entre CH_2R^{10} , $CHR^{11}CO_2H$ o una sal del
mismo, en los que:

R^{10} es $COOH$ o una sal del mismo, $COOR^{12}$, $CONR^6R^7$,
CN, CH_2OH o CH_2OR^6 ;

20 R^{11} es una cadena lateral de aminoácido, tal como
 CH_2OH de serina;

R^{12} es alquilo $C_{(1-4)}$ o un grupo éster farmacéutica-
mente aceptable e hidrolizable in vivo;

n es un número entero de 1 a 4, preferiblemente 1 ó 3,
25 más preferiblemente 1;

X es O o S;

Y es $(CH_2)_p(O)_q$ en el que p es 1, 2 ó 3 y q es 0, o p es
2 ó 3 y q es 1; y

Z es O o un enlace.

30 Los ejemplos representativos de R^a incluyen cloro,
bromo, metilo, etilo, n-propilo, metoxilo, hidroximetilo,
hidroxietilo, metiltio, metilsulfinilo, aminoetilo, dimetil-
aminometilo, acetilaminoetilo, 2-(metoxiacetamido)etilo,

12

mesilaminoetilo, etilcarboxilo, metanosulfonamidoetilo, (metoxiacetamido)etilo e isopropilcarboximetilo.

Los ejemplos representativos de R^b incluyen hidrógeno y metilo.

5 Los ejemplos representativos de R^a y R^b junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos para formar un anillo benzo o heteroarílico fusionado incluyen benzo (para proporcionar un anillo de quinazolinilo), pirido y tieno, respectivamente.

10 Preferiblemente, R^a es metilo o etilo y R^b es hidrógeno o metilo, o R^a y R^b junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos forman un anillo carbocíclico fusionado de 5 ó 6 miembros. Más preferiblemente, R^a y R^b junto con los átomos de carbono del anillo
15 de pirimidina a los que están unidos forman un anillo carbocíclico fusionado de 5 miembros.

Los ejemplos representativos de R^c incluyen hidrógeno y metilo. R^c es preferiblemente hidrógeno.

X es preferiblemente S.

20 Y es preferiblemente CH_2 .

Z es preferiblemente un enlace directo.

Los ejemplos representativos de R^2 cuando es un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Los ejemplos representativos de R^2 cuando es un grupo heteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, quinoleilo, benzotiazolilo, piridazolilo y pirazinilo.
25

Preferiblemente, R^2 es un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-6)}$,
30 alcoxilo $C_{(1-6)}$, alquilo $C_{(1-6)}$ tio, hidroxilo, halógeno, CN, de mono- a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$, de mono- a perfluoro-alcoxi- $C_{(1-4)}$ arilo, y aril-alquilo $C_{(1-4)}$. Más preferiblemente, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente

con de uno a tres átomos de flúor, muy preferiblemente con 4-fluoro.

R^2CH_2X es preferiblemente 4-fluorobenciltio.

Los ejemplos representativos de R^3 incluyen hidrógeno, metilo, 2-(etilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilo, 2-(etilamino)-2-metilpropilo, 2-(t-butilamino)etilo, 1-piperidinoetilo, y 1-etil-piperidin-4-ilo.

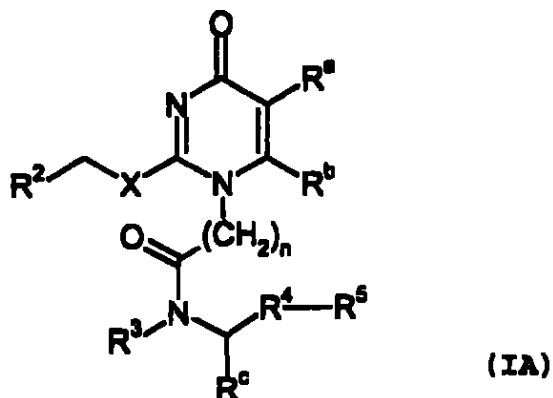
Preferiblemente, R^3 es alquilo $C_{(1-3)}$ sustituido con un sustituyente seleccionado de NR^8R^9 ; o R^3 es Het-alquilo- $C_{(0-2)}$ en el que Het es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende N y cuyo N puede estar sustituido con alquilo $C_{(1-6)}$. Más preferiblemente, R^3 es 2-(dietilamino)-etilo.

Los ejemplos representativos de R^4 incluyen fenilo, piridina y pirimidina. R^4 es preferiblemente fenilo.

Los ejemplos representativos de R^5 incluyen fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos con halógeno o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4. R^5 es preferiblemente fenilo sustituido con trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4.

Preferiblemente, R^4 y R^5 forman conjuntamente un sustituyente 4-(fenil)fenilo, 2-(fenil)pirimidinilo o 2-(fenil)piridinilo en el que el anillo fenílico remoto puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4. Más preferiblemente, R^4 y R^5 forman conjuntamente un resto 4-(4-trifluorometilfenil)fenilo.

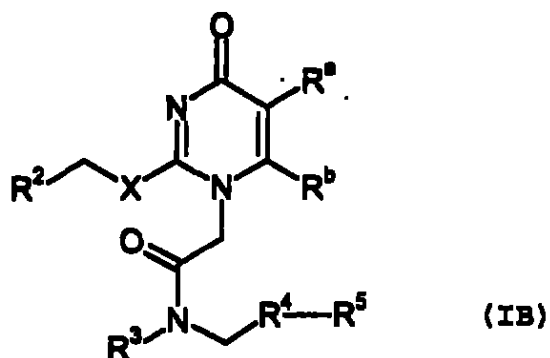
Se apreciará que dentro de los compuestos de fórmula (I) hay un subgrupo de compuestos que tienen la fórmula (IA):



10 en la que:

R^a , R^b , R^c , n , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y X son como se definieron anteriormente; y

otro subgrupo de compuestos que tienen la fórmula (IB):



20

en la que:

R^a , R^b , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y X son como se definieron anteriormente, y en particular:

25 R^a y R^b junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos forman un anillo carbocíclico fusionado de 5 miembros;

R^2CH_2X es 4-fluorobenciltio;

R^3 es alquiloC₍₁₋₃₎ sustituido con NR^8R^9 ; o

30 R^3 es Het-alquiloC₍₀₋₂₎ en el que Het es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene N y cuyo N puede estar sustituido con alquiloC₍₁₋₆₎;

R^4 y R^5 forman un resto 4-(4-trifluorometilfenil)fenilo;

15 ~~18~~

R^8 y R^9 , que pueden ser iguales o diferentes, son seleccionados, cada uno, entre hidrógeno y alquiloC₍₁₋₆₎; y X es S.

Los grupos éster para R^{12} , farmacéuticamente aceptables e hidrolizables in vivo, incluyen aquellos que se descomponen rápidamente en el organismo humano para dejar el ácido original o su sal. Los grupos éster farmacéuticamente aceptables e hidrolizables in vivo son bien conocidos en la técnica y, en el Documento WO 00/68208 (SmithKline Beecham), se describen ejemplos de los mismos para su uso en R^{12} .

Se apreciará que, cuando R^C es alquiloC₍₁₋₃₎, el carbono al que está unido será un centro quiral, por lo que podrán formarse diastereoisómeros. En ausencia de más centros quirales, aquellos serán enantiómeros. El presente invento abarca todos los citados diastereoisómeros y enantiómeros, incluyendo mezclas de los mismos.

Se apreciará que, en algunos casos, los compuestos del presente invento pueden incluir una función básica, tal como un grupo amino, como sustituyente. Dichas funciones básicas pueden ser utilizadas para formar sales por adición de ácido, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse en *J. Pharm. Sci.*, 1.977, 66, 1-19. Dichas sales pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos representativos de los mismos incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilenosalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, taurocólico, benzenosulfónico, p-toluenosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Se apreciará que, en algunos casos, los compuestos del presente invento pueden incluir un grupo carboxilo como

sustituyente. Tales grupos carboxilo pueden ser usados para formar sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse en *J. Pharm. Sci.*, 1.977, 66, 1-19. Las sales preferidas incluyen sales de metales alcalinos, tales como las sales sódicas y potásicas.

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

Cuando se usa aquí, el término "arilo" se refiere, a menos que se defina otra cosa, a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico que contiene hasta 10 átomos de carbono en el sistema anular, tal como, por ejemplo, fenilo o naftilo.

Cuando se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular heteroaromático monocíclico o bicíclico que comprende hasta cuatro, preferiblemente 1 ó 2, heteroátomos seleccionados, cada uno, entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferiblemente 5 ó 6, átomos anulares. Un sistema anular heteroaromático bicíclico puede incluir un anillo carbocíclico.

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

Puesto que los compuestos del presente invento, en particular los compuestos de fórmula (I), están destinados a ser usados en composiciones farmacéuticas, se entenderá que cada uno de ellos se proporciona en forma sustancialmente pura; por ejemplo, pura al menos al 50 %, más adecuadamente pura al menos al 75 %, y preferiblemente pura al menos al 95 % (los porcentajes están en una base de peso/peso). Las pre-

paraciones impuras de los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas. Aunque la pureza de los compuestos intermedios del presente invento es menos crítica, se entenderá fácilmente que, como para los compuestos de fórmula (I), se prefiere la forma sustancialmente pura. Preferiblemente, siempre que es posible, los compuestos del presente invento se obtienen en forma cristalina.

Cuando algunos de los compuestos de este invento son dejados cristalizar o son recrystalizados en disolventes orgánicos, el disolvente de cristalización puede estar presente en el producto cristalino. Este invento incluye dichos solvatos en su alcance. Similarmente, algunos de los compuestos de este invento pueden ser cristalizados o recrystalizados en disolventes que contengan agua. En tales casos puede formarse agua de hidratación. Este invento incluye dentro de su alcance los hidratos estequiométricos así como los compuestos que contienen cantidades variables de agua y pueden producirse mediante procedimientos tales como la liofilización. Además, condiciones de cristalización diferentes pueden conducir a la formación de formas polimórficas diferentes de productos cristalinos. Este invento incluye todas las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) dentro de su alcance.

Los compuestos del presente invento son inhibidores de la enzima fosfolipasa A_2 asociada con lipoproteína (Lp-PLA₂) y se espera que, como tales, sean útiles en terapia, en particular en la prevención primaria y secundaria de procesos coronarios agudos, tales como, por ejemplo, los causados por la aterosclerosis, incluyendo la aterosclerosis vascular periférica y la aterosclerosis cerebrovascular. Por lo tanto, en otro aspecto, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la producción de lisofosfatidilcolina por Lp-PLA₂ y, por lo tanto, pueden tener también una aplicación general en cualquier trastorno que implique una alteración endotelial, tal como, por ejemplo, aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho, y reperfusión. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique oxidación de lípidos junto con actividad enzimática, tales como, por ejemplo, además de estados tales como aterosclerosis y diabetes, otros estados tales como isquemia, artritis reumatoide, apoplejía, estados inflamatorios del cerebro tales como la enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, daño por reperfusión, septicemia, e inflamaciones aguda y crónica.

Otras aplicaciones incluyen cualquier trastorno que implique monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos celulares expresan Lp-PLA₂. Los ejemplos de tales trastornos incluyen la soriasis.

En consecuencia, en otro aspecto, el presente invento proporciona un método para tratar un estado morbozo asociado con actividad de la enzima Lp-PLA₂, método que implica tratar a un paciente que lo necesite con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la enzima. El estado morbozo puede estar asociado con la participación aumentada de monocitos, macrófagos o linfocitos; con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados; con la oxidación de lípidos junto con actividad Lp-PLA₂; o con una alteración endotelial.

Los compuestos del presente invento pueden ser también útiles en el tratamiento de los susodichos estados morbosos en combinación con un agente antihiperlipidémico, antiaterosclerótico, antidiabético, antianginoso, antiinflamatorio o antihipertensivo, o con un agente para reducir el nivel de Lp(a). Los ejemplos de los agentes anteriores inclu-

yen inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas, antioxidantes tales como probucol, agentes sensibilizadores a la insulina, antagonistas del canal del calcio, y fármacos antiinflamatorios tales como NSAIDs (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; del inglés, non-steroid anti-inflammatory drugs). Los ejemplos de agentes para reducir el nivel de Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en los Documentos WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham).

10 Se espera que los compuestos del presente invento puedan ser utilizados en combinación con agentes reductores del nivel de colesterol coadministrados, por ejemplo, con una estatina. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores del nivel de colesterol [inhibidores de
15 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa], e incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y ZD 4522 (también denominado S-4522, Astra Zeneca). Los dos agentes pueden ser administrados sustancialmente al mismo tiempo o en momentos diferentes, de acuerdo con el juicio del médico.

20 Se ha hallado que una sustancial minoría (aproximadamente el 30 %) de los pacientes con niveles elevados de colesterol no responden al tratamiento con una estatina. En otro uso, se administra un compuesto del presente invento a
25 un paciente que no ha conseguido responder al tratamiento con una estatina.

30 Una terapia de combinación más preferida será el uso de un compuesto del presente invento y un agente antidiabético o un agente sensibilizador a la insulina, ya que la cardiopatía coronaria es una causa principal de muerte para los diabéticos. En esta clase, los compuestos preferidos para uso con un compuesto del presente invento incluyen los activadores del receptor PPARgamma, tales como, por ejemplo, GI262570 (Glaxo Wellcome), y la clase glitazona de compuestos

tales como rosiglitazona (Avandia, SmithKline Beecham), troglitazona y pioglitazona.

Las indicaciones preferidas incluyen la prevención primaria y secundaria de procesos coronarios agudos, tales como, por ejemplo, los causados por la aterosclerosis, incluyendo la aterosclerosis vascular periférica y la aterosclerosis cerebrovascular; la terapia adjunta en la prevención de la reestenosis, y el retraso del progreso de la insuficiencia renal diabética/hipertensiva.

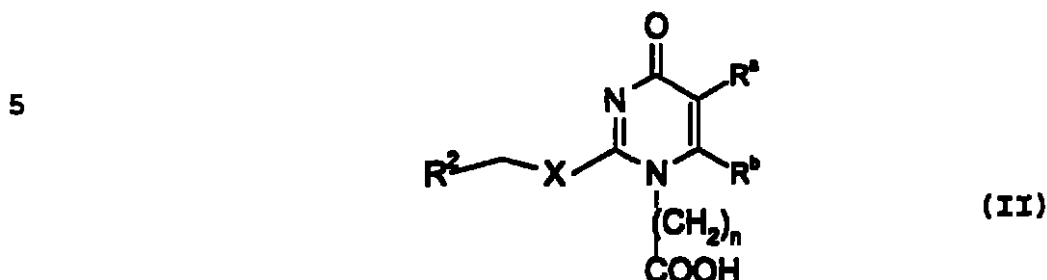
10 En uso terapéutico, los compuestos del presente invento se administran normalmente en una composición farmacéutica estándar. Por lo tanto, en un aspecto más, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuti-
15 camente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen aquéllas que están adaptadas para administración oral o parenteral o en forma de supositorio. Los compuestos de fórmula (I) que son activos cuando se administran oralmente pueden
20 ser formulados en forma de líquidos, tales como, por ejemplo, jarabes, suspensiones y emulsiones, tabletas, cápsulas y grageas. Una formulación líquida consistirá generalmente en una suspensión o disolución del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable en un(os) vehículo(s) líquido(s) adecuado(s), tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, un disolvente
25 no acuoso tal como, por ejemplo, polietilenglicol, aceites, o agua, con un agente suspendedor, un conservante, un agente saboreador o un agente colorante. Puede prepararse una composición en forma de tableta usando cual(es)quier vehículo(s)
30 farmacéutico(s) adecuado(s) rutinariamente utilizado(s) para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato magnésico, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa. Puede prepararse una composición en forma de cápsula utilizando procedimientos de encapsulación rutina-

rios. Por ejemplo, se pueden preparar glóbulos que contengan el ingrediente activo usando vehículos estándares, y luego cargar aquellos en una cápsula de gelatina dura. Alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando
5 cual(es)quier vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s), tales como, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y luego cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda. Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del compues-
10 to de fórmula (I) en un vehículo acuoso estéril o un aceite parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de ajonjolí. Alternativamente, la disolución puede ser liofilizada y luego ser reconstituida con un disolvente
15 adecuado justo antes de la administración. Una formulación para supositorios típica comprende un compuesto de fórmula (I) que es activo cuando se administra de este modo, con un agente aglutinante y/o lubricante tales como glicoles polímeros, gelatinas o manteca de cacao, u otras ceras o grasas
20 vegetales o sintéticas de bajo punto de fusión.

La composición está preferiblemente en una forma de dosis unitaria, tal como una tableta o una cápsula. Cada unidad de dosificación para administración oral contiene preferiblemente de 1 a 500 mg (y para administración parente-
25 ral contiene preferiblemente de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de fórmula (I). El régimen de dosificación diario para un paciente adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 1.000 mg, preferiblemente de entre 1 mg y 500 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de
30 entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente de entre 0,1 mg y 25 mg, del compuesto de fórmula (I), administrándose el compuesto de 1 a 4 veces por día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, tal como, por ejemplo, durante una semana o más.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):



10 en el que X, n, R^a, R^b y R² son como se definieron anteriormente,
con un compuesto de fórmula (III):



15 en el que R^c, R³, R⁴, R⁵, Y, y Z son como se definieron anteriormente,
bajo unas condiciones para formar amidas.

Las condiciones para formar amidas son bien conocidas en la técnica; véase, por ejemplo, Comprehensive Organic Synthesis 6, 382-399, e incluyen hacer reaccionar el compuesto ácido de fórmula (II) y el compuesto amínico de fórmula (III) en un disolvente inerte tal como diclorometano, a temperatura ambiental, en presencia de un agente de copulación. Los agentes de copulación preferidos incluyen los desarrollados para uso en la química de péptidos, tales como hidroclo-

20 ro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), preferiblemente en presencia de un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), preferiblemente en presencia de diisopropiletilamina.

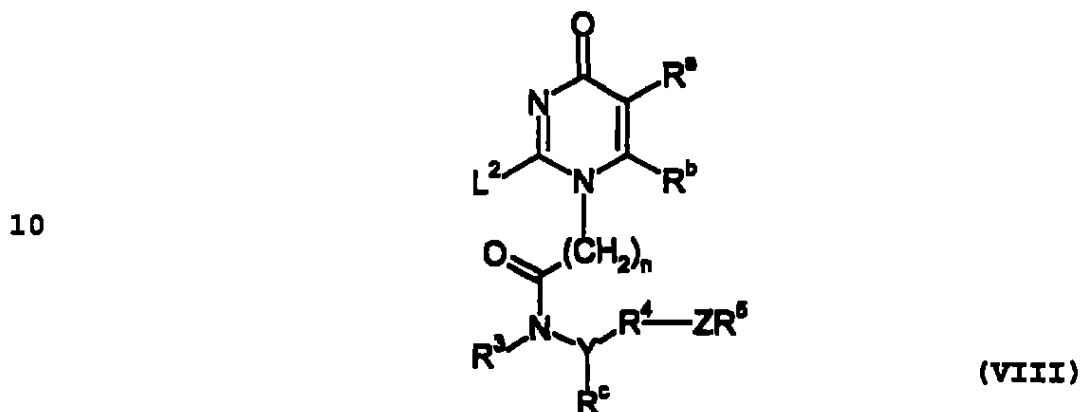
30 Pueden también prepararse compuestos de fórmula (I) mediante diversos procedimientos diferentes, tales como, por ejemplo:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

R2C[X]1C(=O)N(C1)RbRc (IV)

en presencia de una base tal como una amina secundaria o terciaria, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano; o

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



15 en el que n, R^a, R^b, R^c, R³, R⁴, R⁵, Y, y Z son como se definieron anteriormente, y L² es un grupo lábil tal como halógeno o alquiltio, por ejemplo, metiltio, con un compuesto de fórmula (IX):

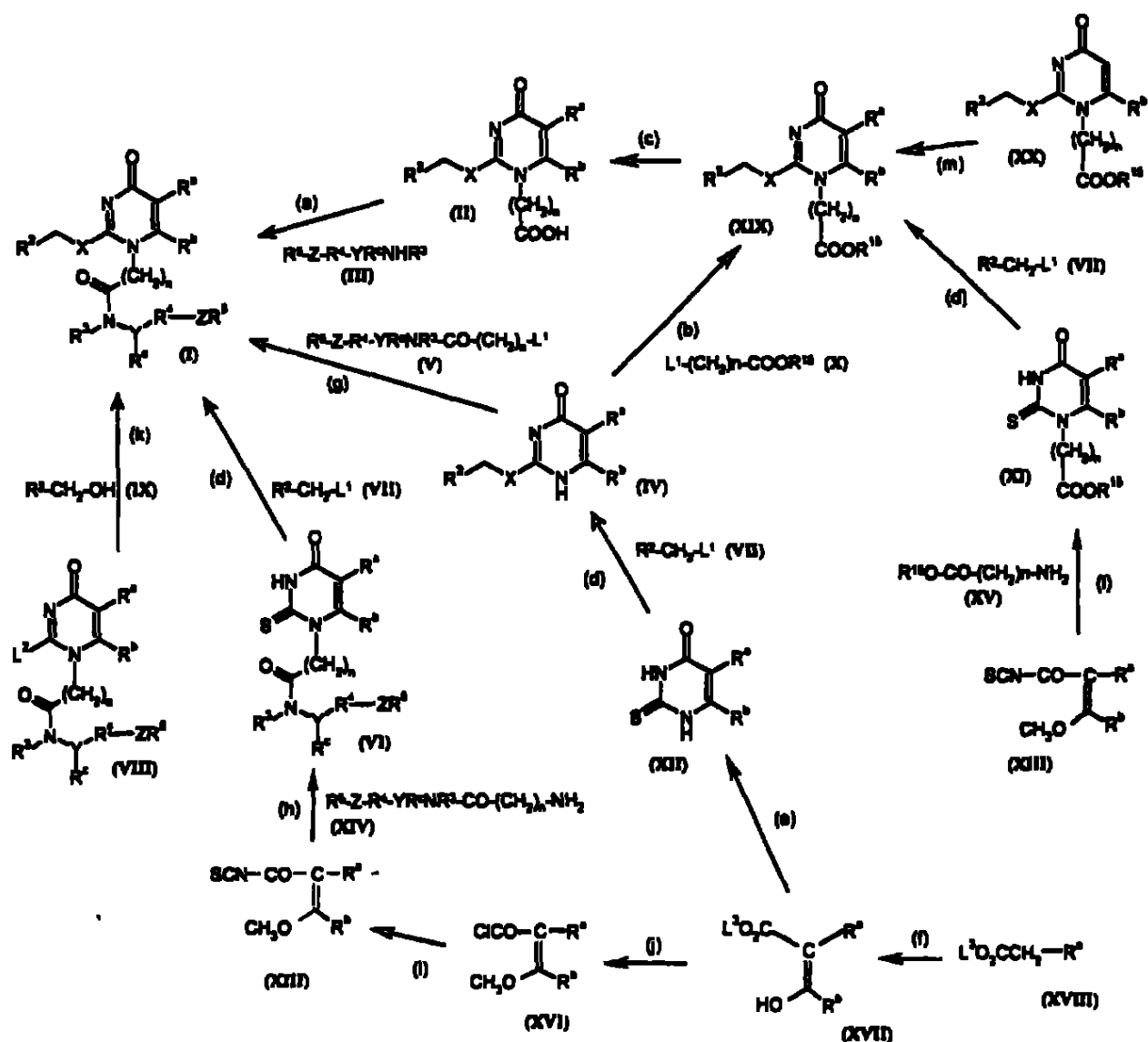


20 en el que R² es como se definió anteriormente, en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte tal como piridina.

Se apreciará que un compuesto de fórmula (I) inicialmente preparado puede ser convertido en otro compuesto de fórmula (I) mediante una modificación de grupos funcionales usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, convertir un compuesto de fórmula (I) en que R^a es aminoalquilo en un compuesto de fórmula (I) en que R^a es alquilcarbonilaminoalquilo por reacción con un agente acilante, tal como, por ejemplo, anhídrido acético.

Pueden prepararse compuestos de fórmulas (II), (IV), (VI) y (VII) para uso en los procedimientos anteriores mediante procedimientos ilustrados en el esquema I siguiente:

25 ~~24~~



Esquema I

en el que:

L^3 es un grupo alquilo $C_{(1-6)}$, tal como, por ejemplo, metilo;
 L^{15} es un grupo alquilo $C_{(1-6)}$, tal como, por ejemplo, etilo
o t-butilo, y
 $L^1, L^2, R^a, R^b, R^c, R^2, R^3, R^4, R^5, n, X, Y$, y Z son como se
definieron anteriormente.

26 25

Con referencia al Esquema I:

Las condiciones para formación de amidas para la operación (a) son bien conocidas en la técnica. Preferiblemente, el ácido de fórmula (II) es hecho reaccionar con la amina de fórmula (III) en un disolvente inerte, tal como diclorometano, a temperatura ambiental y en presencia de un agente de copulación tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropiletilamina, o hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
5
10 -etilcarbodiimida en presencia de 1-hidroxibenzotriazol.

Las condiciones de alquilación para la operación (b) incluyen la reacción en presencia de una base tal como una amina secundaria o terciaria, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano.
15

Las condiciones para la operación (c) incluyen una hidrólisis, usando, por ejemplo, hidróxido sódico acuoso en un disolvente tal como dioxano, o, cuando R¹⁵ es t-butilo, una desalquilación con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano.
20

Las condiciones para la operación (d) incluyen unas condiciones para formación de tioéteres. La reacción es llevada ventajosamente a cabo en presencia de una base tal como etóxido sódico o carbonato potásico, preferiblemente en un disolvente tal como etanol, dimetilformamida o acetona, o una base de amina secundaria o terciaria, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano.
25

En la operación (e), se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con tiourea en presencia de etóxido sódico (preferiblemente generado *in situ* a partir de sodio y etanol).
30

En la operación (f), se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con formiato de etilo en presencia de una base tal como hidruro sódico o isopropóxido potásico.

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

En la operación (h), se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV) en un disolvente tal como dimetilformamida para formar una tiourea intermedia que es luego tratada con una base tal como metóxido
10 sódico.

En la operación (i), se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un tiocianato metálico, tal como, por ejemplo, tiocianato potásico, en un disolvente tal como acet
tonitrilo.

En la operación (j), se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un agente metilante tal como sulfato de dimetilo en presencia de una base tal como carbonato potásico, lo que va seguido de la hidrólisis del éster intermedio de una manera convencional, tal como, por ejemplo, por hidró
15 lisis básica usando hidróxido sódico, para obtener el correspondiente ácido carboxílico que puede ser luego convertido en el cloruro de acilo mediante, por ejemplo, tratamiento con cloruro de oxalilo.
20

En la operación (k), se usa un catalizador tal como
25 4-dimetilaminopiridina en un disolvente tal como piridina.

En la operación (l), se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XV) en un disolvente tal como dimetilformamida para formar una tiourea intermedia que es luego tratada con una base tal como metóxido
30 sódico.

En la operación (m), se convierte un compuesto de fórmula (XX) en un compuesto de fórmula (XIX), en la que R^a es un halógeno, mediante tratamiento con una N-halosuccinimi-

da, tal como, por ejemplo, N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, en un disolvente tal como tetracloruro de carbono.

Los compuestos de fórmulas (II) y (IV), en particular aquellos en que R^a y R^b junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos forman un anillo carbocíclico fusionado de 5 miembros, son nuevos y forman un aspecto más del presente invento.

El presente invento será ahora ilustrado mediante los ejemplos siguientes.

10

Ejemplos

La estructura y la pureza de los compuestos intermedios y los ejemplos fueron confirmadas por resonancia magnética nuclear de ¹H (¹H-NMR; del inglés, ¹H nuclear magnetic resonance) y (en casi todos los casos) por espectroscopía de masas (MS; del inglés, mass spectroscopy), aun cuando no se indique explícitamente más adelante.

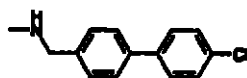
Compuesto intermedio A1 - 4-(4-clorofenil)benzaldehído



20 (a) Una mezcla de ácido 4-formilbencenoborónico (2,50 g, 2 equivalentes), 4-cloroyodobenceno (1,98 g, 1 equivalente), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,50 g, 0,05 equivalentes), carbonato sódico acuoso (18 ml, disolución 2 M, 2 equivalentes) y dimetoxietano (50 ml) fue agitada a reflujo
25 bajo argón durante la noche, y luego fue enfriada y fue diluida con acetato de etilo. La mezcla fue filtrada según era necesario para eliminar los residuos inorgánicos, y la capa orgánica fue luego lavada sucesivamente con ácido cítrico acuoso y con salmuera, secada y evaporada. El producto crudo
30 fue purificado por cromatografía (sílice, acetato de etilo al 5 % en hexano). Las fracciones de producto fueron sometidas a evaporación para obtener un sólido blanco (1,32 g, 72 %).

(b) Una mezcla de ácido 4-clorobencenoborónico (19,4 g, 1 equivalente), 4-bromobenzaldehído (22,9 g, 1 equivalente), acetato de paladio(II) (1,4 g, 0,05 equivalentes), carbonato sódico acuoso (30,3 g en 144 ml de disolución, 2 equivalentes) y dimetoxietano (500 ml) fue agitada a reflujo bajo argón durante 2,5 horas, y luego fue sometida a evaporación hasta obtener un volumen reducido y fue diluida con diclorometano. Se continuó el procesamiento como en el punto (a) anterior para obtener un material idéntico (25,2 g, 94 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 10,05 (1H, s), 7,96 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,46 (2H, d); MS [AP^+ (presión atmosférica; del inglés, atmospheric pressure)]: hallado (M+1) = 217, $\text{C}_{13}\text{H}_9^{35}\text{ClO}$ requiere 216.

15 **Compuesto intermedio A2 - N-metil-4-(4-clorofenil)bencilamina**



Una mezcla del Compuesto Intermedio A1 (3,5 g, 1 equivalente), metilamina (32,3 ml de una disolución 2 M en THF, 4 equivalentes) y sulfato magnésico anhidro (4,47 g, 2 equivalentes) fue agitada a temperatura ambiental durante 16 horas y fue luego filtrada, el sólido fue lavado a fondo con acetato de etilo, y los productos de filtración combinados fueron sometidos a evaporación para obtener un sólido blanco (3,7 g). Se suspendió este compuesto intermedio imínico en etanol (100 ml), se enfrió la suspensión en hielo y se añadió borohidruro sódico (0,61 g, 1 equivalente) en porciones. Se apartó el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 45 minutos a temperatura ambiental y luego durante 1 hora a 50°C. Se eliminó el disolvente in vacuo, se añadió agua al residuo y se extrajo el producto con diclorometano. El secado, y la evaporación del disolvente proporcionaron un sólido blanco (3,56 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 7,51 (4H, d), 7,40 (4H, d), 3,79

30 *et*

(2H, s), 2,48 (3H, s); MS [APCI+ (ionización química a presión atmosférica; del inglés, atmospheric pressure chemical ionization)]: hallado (M+1) = 232, C₁₄H₁₄³⁵ClN requiere 231.

5 **Compuesto intermedio A3 - N-(2-dietilaminoetil)-4-(4-clorofenil)bencilamina**



Una mezcla del Compuesto Intermedio A1 (55,0 g), N,N-dietiletilendiamina (35,6 ml), tamiz molecular 4A (37 g) y diclorometano (1.100 ml) fue hecha reaccionar a temperatura
10 ambiental bajo argón, durante 16 horas, con agitación de vez en cuando. El sólido fue separado por filtración y fue lavado con diclorometano, y los productos de filtración combinados fueron sometidos a evaporación para obtener una espuma amarilla (72,4 g). Esta imina intermedia fue reducida con borohidruro
15 sódico (8,7 g) en etanol (850 ml) de la forma descrita para el Compuesto Intermedio A2, obteniéndose el compuesto del título en forma de aceite amarillo (72,7 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ, 1,70 (2H, t), 2,22 (6H, s), 2,33 (2H, t), 2,69 (2H, m ancho), 3,83 (2H, s), 7,37-7,43 (4H, m), 7,52-7,56
20 (4H, m).

Compuesto intermedio A4 - 5-hidroximetil-2-(4-trifluorometilfenil)piridina



Una disolución del Compuesto Intermedio A20 (4,63
25 g) en diclorometano seco (100 ml) fue enfriada a -78°C bajo argón, y luego se añadió hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL-H; 26,7 ml, disolución 1,5 M en tolueno) gota a gota durante 20 minutos. Se continuó la agitación durante 40 minutos a -78°C y luego se añadió ácido clorhídrico 2 M (52 ml)
30 gota a gota durante 15 minutos. Se dejó que la disolución se

calentara lentamente a la temperatura ambiental, y la capa orgánica fue luego separada, lavada con agua, secada y sometida a evaporación. Una cromatografía (sílice; acetato de etilo:hexano, 1:1) proporcionó el producto en forma de sólido blanco (3,03 g, 75 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,85 (1H, t), 4,81 (2H, d), 7,75 (2H, m), 7,83 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,72 (1H, m); MS (APCI+): hallado (M+1) = 254, $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ requiere 253.

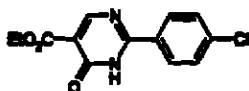
Compuesto intermedio A5 - 5-formil-2-(4-trifluorometilfenil)piridina



Se añadió dióxido de manganeso activado (3,19 g) a una disolución del Compuesto Intermedio A4 (0,75 g) en diclorometano (50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 16 horas. Los sólidos fueron separados por filtración, y el producto de filtración fue sometido a evaporación para obtener un sólido de color amarillo pálido (0,57 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 7,7 (2H, d), 7,96 (1H, d), 8,21 (2H, d), 8,27 (1H, dd), 9,17 (1H, d), 10,19 (1H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 252, $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$ requiere 251.

20

Compuesto intermedio A6 - 2-(4-clorofenil)-4-oxopirimidina-5-carboxilato de etilo

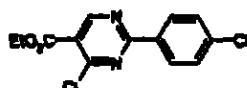


Se añadió gota a gota etóxido sódico (11,12 ml, 2 equivalentes), en forma de disolución al 21 % (peso/volumen) en etanol, a una suspensión de etoximalonato de dietilo (3,03 ml, 1 equivalente) e hidrocloreuro de 4-clorobenzamidina (4,23 g, 1 equivalente) en etanol (30 ml), y luego se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Tras enfriamiento, se eliminó el disolvente in vacuo y se trituró el residuo con éter

32 

diéfilico. El sólido fue separado por filtración y luego fue resuspendido en agua, y la suspensión fue acidificada hasta un pH de 2. El producto fue separado por filtración, lavado con agua y secado (producción: 2,94 g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ , 1,29 (3H, t), 4,26 (2H, q), 7,65 (2H, m), 8,18 (2H, m), 8,65 (1H, s); MS (APCI-): hallado (M-1) = 277/279; $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$ requiere 278/280.

Compuesto intermedio A7 - 2-(4-clorofenil)-4-cloropirimi-
10 dina-5-carboxilato de etilo



Se añadió cloruro de oxalilo (0,31 ml, 2 equivalentes) al Compuesto Intermedio A6 (0,49 g) en diclorometano (20 ml) con enfriamiento por hielo, y luego se agitó la mezcla durante 3 horas con calentamiento a la temperatura ambiental.
15 La evaporación de los componentes volátiles proporcionó el producto en forma de sólido blanco (2,94 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,44 (3H, t), 4,48 (2H, q), 7,50 (2H, m), 8,45 (2H, m), 9,17 (1H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 297, $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ requiere 296.

20

Compuesto intermedio A8 - 2-(4-clorofenil)pirimidina-5-carboxilato de etilo



Se agitó una mezcla del Compuesto Intermedio A7 (6,8 g, 1 equivalente), polvo de zinc (1,79 g, 1,2 equivalentes), ácido acético (1,57 ml, 1,2 equivalentes) y THF (100 ml) a 60°C bajo argón durante 18 horas, y luego se añadió una porción más de ácido acético (1 ml) y zinc (1,0 g) y se dejó que la reacción continuara durante 24 horas más. Se eliminó el disolvente in vacuo, se recogió el residuo en una mezcla

33 41

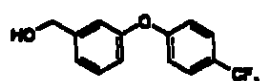
de diclorometano y metanol, y se separó por filtración el polvo de zinc no disuelto. Tras la evaporación del disolvente, se cristalizó el producto en etanol (producción: 2,02 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,44 (3H, t), 4,46 (2H, q), 7,48 (2H, m), 8,48 (2H, m), 9,30 (2H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 263, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ requiere 262.

Compuesto intermedio A9 - 5-hidroximetil-2-(4-trifluorometilfenil)pirimidina



10 Se hidrogenó el Compuesto Intermedio A41 (0,96 g) sobre paladio al 10 % en carbón vegetal (96 mg) en una mezcla de trietilamina (2 ml) y etanol (20 ml) durante 90 minutos a una presión de 1 atmósfera. Se separó el catalizador por filtración, se evaporó el disolvente, se recogió el residuo
15 en acetato de etilo, y se lavó sucesivamente la mezcla con cloruro amónico acuoso y bicarbonato sódico acuoso. Un secado y una evaporación proporcionaron el compuesto del título (0,77 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 4,82 (2H, s), 7,75 (2H, m), 8,57 (2H, m), 8,85 (2H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 255,
20 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ requiere 254.

Compuesto intermedio A10 - alcohol 3-(4-trifluorometilfenoxi)bencílico

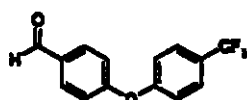


Una mezcla de 4-clorobenzotrifluoruro (27,1 g, 1,5 equivalentes), alcohol 3-hidroxibencílico (12,4 g, 1 equivalente), cloruro de cobre (I) (0,2 g, 0,02 equivalentes), carbonato potásico (8,3 g, 0,6 equivalentes), 8-quinoleinol (0,29 g, 0,02 equivalentes) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (50 ml) fue agitada a 150°C bajo argón durante 3 días. Tras
30 enfriamiento, se vertió el residuo en agua y se sometió la

321 *47*

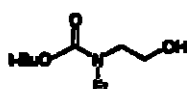
mezcla a extracción con acetato de etilo. Un secado y una evaporación seguidos de cromatografía (sílice, diclorometano) proporcionaron el compuesto del título en forma de líquido pálido (11,3 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,88 (1H, t), 4,69 (2H, d), 6,97 (1H, m), 7,04 (3H, m), 7,17 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,57 (2H, m); MS (APCI-): hallado (M-1) = 267, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ requiere 268.

10 **Compuesto intermedio A11 - 4-(4-trifluorometilfenoxi)benzaldehído**



Una mezcla de 4-(trifluorometil)fenol (4,86 g, 1 equivalente), 4-fluorobenzaldehído (3,22 ml, 1 equivalente), carbonato potásico (4,15 g, 1 equivalente) y dimetilformamida (60 ml) fue agitada a 150°C bajo argón durante 3 horas y fue luego vertida en hielo/agua. El precipitado fue separado por filtración, lavado con agua y luego extraído con etanol caliente. Se separó por filtración el sólido no disuelto, se sometió el producto de filtración a evaporación y se purificó el residuo por cromatografía en sílice. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 7,14 (4H, m), 7,66 (2H, m), 7,90 (2H, m), 9,97 (1H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 267, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$ requiere 266.

Compuesto intermedio A12 - (2-hidroxietil)etilcarbamato de terc-butilo

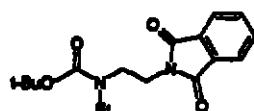


25 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (15,5 g, 1 equivalente), a lo largo de un periodo de 1 hora, a una disolución de 2-(etilamino)etanol (7,5 g, 1 equivalente) en diclorometano (30 ml) a 0°C. Tras agitación a temperatura am-

35 ~~47~~

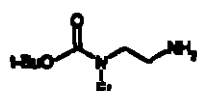
biental durante 16 horas, se evaporó el disolvente y se sometió el residuo a destilación (115°C, 80 Pa) para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro (13,42 g).
¹H-NMR (CDCl₃) δ, 1,11 (3H, t), 1,47 (9H, s), 3,27 (2H, q),
 5 3,38 (2H, t), 3,75 (2H, t).

Compuesto intermedio A13 - [2-(ftalimidil)etil]etilcarbamato de terc-butilo



Se añadió gota a gota azodicarbonato de dietilo
 10 (12,35 g, 1 equivalente) a una mezcla del Compuesto Intermedio A12 (13,42 g, 1 equivalente), ftalimida (10,43 g, 1 equivalente) y trifenilfosfina (18,6 g, 1 equivalente) en THF (200 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y se añadió éter dietílico.
 15 co. Se enfrió la disolución a 0°C y se separaron los productos insolubles por filtración. Se evaporó el disolvente y se aplicó el residuo a una columna (sílice; hexano:acetato de etilo, 9:1) para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro (17 g).
¹H-NMR (CDCl₃) δ, 1,13 (3H, m), 1,29
 20 (9H, s), 3,26 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,84 (2H, t), 7,71 (2H, m), 7,85 (2H, m).

Compuesto intermedio A14 - (2-aminoetil)etilcarbamato de terc-butilo



25 Se añadió monohidrato de hidrazina (5,2 ml, 2 equivalentes) a una disolución del Compuesto Intermedio A13 (17 g, 1 equivalente) en etanol (300 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiental. Se

36 

separó el sólido resultante por filtración y se evaporó el disolvente. Se sometió el residuo a reparto entre éter dietílico e hidróxido sódico (1 M, 150 ml), se secó la fase orgánica (K_2CO_3) y se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título en forma de aceite amarillo (9,05 g).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ , 1,10 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,65 (2H, q), 2,73 (2H, t), 3,23 (2H, m).

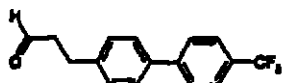
Compuesto Intermedio A15 - 3-(4-trifluorometil-bifenil-4-il)propan-1-ol



Se añadió borano en tetrahidrofurano (1,0 M, 44,5 ml, 2,5 equivalentes), gota a gota, a una disolución del Compuesto Intermedio A23 (5,23 g, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (65 ml) a 0°C. Se dejó que la disolución se calentara a la temperatura ambiental y se continuó la agitación durante 16 horas. Se sofocó la reacción mediante la adición de agua, y se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con bicarbonato sódico acuoso y fue secada ($MgSO_4$), y el disolvente fue evaporado para obtener un residuo que fue aplicado a una columna (sílice, diclorometano) para obtener el compuesto del título en forma de sólido incoloro (4,31 g). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ , 1,76 (2H, m), 2,67 (2H, t), 3,45 (2H, m), 7,32 (2H, d), 7,64 (2H, d), 7,78 (2H, d), 7,86 (2H, d).

25

Compuesto Intermedio A16 - 3-(4-trifluorometil-bifenil-4-il)propionaldehído



Se añadió dimetilsulfóxido (2,36 ml, 2,4 equivalentes) gota a gota a una disolución de cloruro de oxalilo (1,46

ml, 1,1 equivalentes). en diclorometano (34 ml) a -55°C, y se agitó la disolución durante 2 minutos. Se añadió lentamente una disolución del Compuesto Intermedio A15 (4,28 g, 1 equivalente) en diclorometano (40 ml) a la disolución a -55°C, y se agitó la disolución durante 10 minutos más antes de la adición de trietilamina (9,7 ml, 5 equivalentes). Tras ser agitada durante 5 minutos más, la mezcla de reacción fue dejada calentar a la temperatura ambiental y fue luego diluida con agua. La fase orgánica fue separada y secada (MgSO₄), y el disolvente fue eliminado para obtener el compuesto del título (3,48 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ, 2,83 (2H, m), 3,02 (2H, t), 7,29 (2H, d), 7,51 (2H, d), 7,67 (4H, s), 9,85 (1H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 279, C₁₆H₁₃F₃O requiere 278.

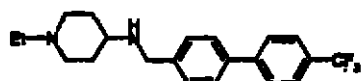
15 **Compuesto Intermedio A17 - C-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)metilamina**



Se añadió una disolución del Compuesto Intermedio A130 (31 g, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (300 ml), gota a gota, a una disolución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en tetrahidrofurano, 188 ml, 1,5 equivalentes) a temperatura ambiental, con agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante 8 horas, después de las cuales se añadieron cloruro amónico acuoso (200 ml) y luego agua (200 ml). La mezcla resultante fue filtrada a través de celita y fue luego sometida a extracción con diclorometano. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título (26,7 g). ¹H-NMR (DMSO) δ, 3,89 (2H, s), 7,52 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,98 (2H, d).

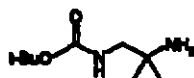
38 *Ag*

Compuesto Intermedio A18 - N-(1-etil-piperidin-4-il)-(4'-trifluorometilfenil)bencilamina



Una disolución del Compuesto Intermedio A17 (9,3 g, 1 equivalente) y 1-etil-4-piperidona (5,0 ml, 1,05 equivalentes) en 1,2-dicloroetano (135 ml) fue tratada con triacetoxi-
 5 borohidruro sódico (11 g, 1,4 equivalentes) y ácido acético (2,23 g, 1,05 equivalentes) a temperatura ambiental, y la mezcla fue agitada durante 24 horas. La reacción fue sofocada mediante la adición de hidróxido sódico (2 M, 125 ml), y la
 10 mezcla fue sometida a extracción con éter dietílico. La fase orgánica fue secada (MgSO_4) y el disolvente fue evaporado para obtener un residuo que fue triturado con hexano para obtener el compuesto del título en forma de sólido de color blanco pálido (8,2 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,06 (3H, t), 1,48
 15 (3H, m), 2,01 (4H, m), 2,38 (2H, q), 2,55 (1H, m), 2,92 (2H, m), 3,88 (2H, s), 7,43 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,68 (4H, s).

Compuesto Intermedio A120 - (2-amino-2-metilpropil)-carbonato de terc-butilo

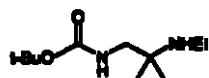


20 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,58 g, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (100 ml), gota a gota, a una disolución de 1,2-diamino-2-metilpropano (8,86 g, 3,3 equivalentes) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C. Luego se agitó la disolución a temperatura ambiental durante 16 horas. Se eva-
 25 poró el disolvente y se sometió el residuo a reparto entre cloruro sódico acuoso y acetato de etilo. La fase orgánica fue secada (K_2CO_3) y el disolvente fue evaporado para obtener el compuesto del título en forma de sólido incoloro (5,45 g).

39 *mb*

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,09 (6H, s), 1,45 (9H, s), 3,00 (2H, d);
MS (APCI+): hallado (M+1) = 189, $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ requiere 188.

Compuesto Intermedio A121 - (2-etilamino-2-metilpropil)-carbamato de terc-butilo



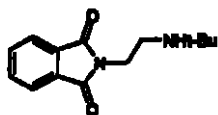
Se agitaron a temperatura ambiental, durante 16 horas, el Compuesto Intermedio A120 (5,45 g, 1 equivalente), yodoetano (2,32 ml, 1 equivalente) y carbonato potásico (4 g, 1 equivalente) en dimetilformamida (80 ml). Se evaporó el
10 disolvente y se sometió el residuo a reparto entre diclorometano y agua. Se secó la capa orgánica (K_2CO_3), se evaporó el disolvente y se aplicó el residuo a una columna (sílice; diclorometano/metanol, 10:1) para obtener el compuesto del título en forma de aceite de color marrón claro (3,89 g).
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,05 (6H, s), 1,08 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,54 (2H, q), 3,03 (2H, m); MS (APCI+): hallado (M+1) = 217, $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ requiere 216.

Compuesto Intermedio A122 - dihidrocloruro de N²-etil-2-metilpropano-1,2-diamina



Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 70 ml) a una disolución del Compuesto Intermedio A121 (3,89 g) en dioxano (100 ml) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiental durante 16 horas. Se evaporó el disol-
25 vente, se suspendió el residuo en éter dietílico, y se separó y recogió por filtración el sólido resultante para obtener el compuesto del título en forma de sólido incoloro (2,99 g).
 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ , 1,26 (3H, t), 1,39 (6H, s), 2,97 (2H, q), 3,19 (2H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 117, $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2$ re-
30 quiere 116.

Compuesto Intermedio A123 - 2-(2-terc-butilaminoetil)ftalimida

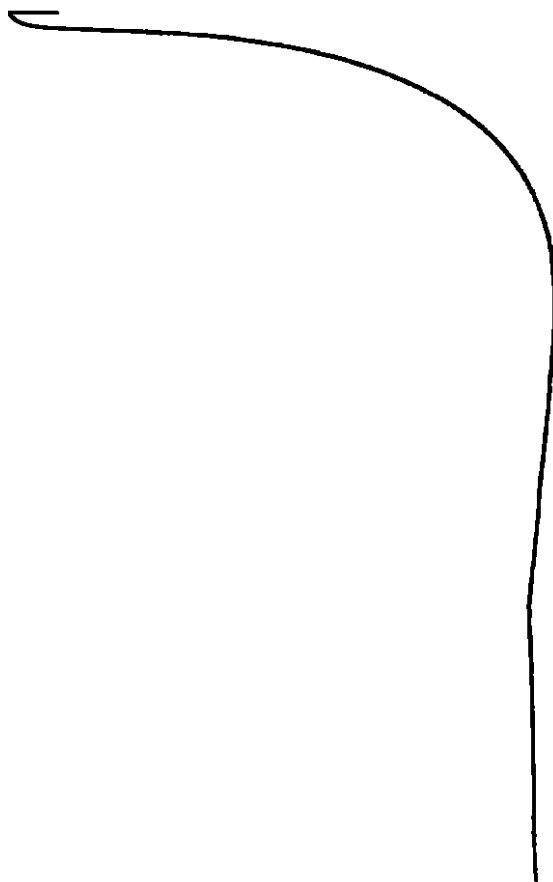


Se calentó a 50°C, durante 48 horas, una mezcla de 2-bromoetil-ftalimida (20 g, 2 equivalentes), terc-butilamina (41 ml, 1 equivalente) y carbonato potásico (10,86 g, 2 equivalentes) en dimetilformamida (200 ml). Se evaporó el disolvente y se sometió el residuo a reparto entre diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica (K₂CO₃) y se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título en forma de sólido naranja (18,93 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ, 1,05 (9H, s), 2,85 (2H, t), 3,77 (2H, t), 7,72 (2H, m), 7,85 (2H, m).

Compuesto Intermedio A124 - N-terc-butiletano-1,2-diamina



Se calentó a reflujo durante 16 horas una mezcla del Compuesto Intermedio A123 (4 g, 1 equivalente) e hidrato de hidrazina (1,58 ml, 2 equivalentes) en etanol (100 ml) desnaturalizado con metanol. Se separó el sólido por filtración y se utilizó directamente la disolución en la siguiente operación.

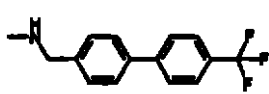


Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio A1:

	Nº	Precursores	Nombre
	A20	6-cloronicotinato de metilo. ácido 4-trifluorometilbencenoborónico	6-(4-trifluorometilfenil)nicotinato de metilo
5	A21	4-bromobenzaldehído, ácido 4-trifluorometilbencenoborónico	4-(4-trifluorometilfenil)benzaldehído
	A22	4-bromoacetofenona. ácido 4-clorobencenoborónico	4-acetil-4'-clorobifenilo
	A23	4-(trifluorometil)bromobenceno, ácido 4-(2-carboxietil)fenilborónico	ácido 3-(4-trifluorometil-bifenil-4-il)-propiónico
	A24	2-(4-bromofenoxi)etanol. ácido 4-trifluorometilbencenoborónico	2-(4-trifluorometil-bifeniloxi)etanol
	A130	4-bromobenzonitrilo. ácido 4-trifluorometilbencenoborónico	4'-trifluorometil-bifenil-4-carbonitrilo

10

Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio A2:

	Nº	Precursor	Estructura	Nombre
15	A25	Int. A21		N-metil-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
	A26	Int. A5		N-metil-2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetilamina

Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio A3:

20

22

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
A30	Int. A21		N-[2-(dietilamino)etil]-4-(4-trifluorometilfenil)-bencilamina
A31	Int. A5		N-[2-(dietilamino)etil]-2-(4-trifluorometilfenil)-pirid-5-ilmetilamina
A32	Int. A50		N-[2-(dietilamino)etil]-2-(4-clorofenil)pirid-5-ilmetilamina
A33	Int. A51		N-[2-(dietilamino)etil]-2-(4-trifluorometilfenil)-pirid-5-ilmetilamina
A34	Int. A21		N-[2-(1-piperidino)etil]-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A35	Int. A22		(±)-N-[2-(dietilamino)etil]-1-[4-(4-clorofenil)fenil]etilamina
A36	Int. A54		N-[2-(dietilamino)etil]-3-(4-trifluorometilfeno-xi)bencilamina
A37	Int. A11		N-[2-(dietilamino)etil]-4-(4-trifluorometilfeno-xi)bencilamina
A38	Int. A14 Int. A21		{2-[4-(4-trifluorometilfenil)bencilamino]etil}-etilcarbamato de terc-butilo
A39	Int. A16		N-[2-(dietilamino)etil]-3-(4-trifluorometilbifenil-4-il)propilamina
A140	Int. A55		N-[2-(dietilamino)etil]-2-(4-trifluorometilbifenil-4-iloxi)etilamina
A141	Int. A21 Int. A122		N-{[2-(dietilamino)-2-etil]propil}-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A142	Int. A21 Int. A124		N-terc-butilaminoetil-4-(4-trifluorometilfenil)-bencilamina

Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio A4:

	Nº	Precursor	Nombre
	A40	Int. A8	5-hidroximetil-2-(4-clorofenil)pirimidina
5	A41	Int. A53	4-cloro-5-hidroximetil-2-(4-trifluorometilfenil)pirimidina

Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio A5:

	Nº	Precursor	Nombre
10	A50	Int. A40	5-formil-2-(4-clorofenil)pirimidina
	A51	Int. A9	5-formil-2-(4-trifluorometilfenil)pirimidina
	A54	Int. A10	3-(4-trifluorometilfenoxi)benzaldehído

El compuesto intermedio siguiente fue preparado mediante el método del Compuesto Intermedio A6:

Nº	Precursores	Nombre
A52	etoximalonato de dietilo, 4-trifluorometilbenzamidina·HCl	2-(4-trifluorometilfenil)-4-oxopirimidina- -5-carboxilato de etilo

El compuesto intermedio siguiente fue preparado mediante el método del Compuesto Intermedio A7:

Nº	Precursor	Nombre
A53	Int. A52	2-(4-trifluorometilfenil)-4-cloropirimidina-5-carboxilato de etilo

El compuesto intermedio siguiente fue preparado mediante el método del Compuesto Intermedio A16:

Nº	Precursor	Nombre
A55	Int. A24	(4-trifluorometilbifenil-4-iloxi)acetaldehído

114 

Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio A18, usando el Compuesto Intermedio A17 y la 1-alkil-4-piperidona apropiadamente sustituida;

5 N° Nombre

A60 N-(1-metilpiperidin-4-il)-(4'-trifluorometilfenil)bencilamina

A61 N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-(4'-trifluorometilfenil)bencilamina

A62 N-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-(4'-trifluorometilfenil)bencilamina

10 Los compuestos siguientes son comercialmente asequibles:

Compuesto Intermedio B1: 2-tiouracilo;

Compuesto Intermedio B2: 5-metil-2-tiouracilo;

Compuesto Intermedio B3: 5-etil-2-tiouracilo;

15 Compuesto Intermedio B4: 5-propil-2-tiouracilo;

Compuesto Intermedio B5: 5,6-dimetil-2-tiouracilo.

Los compuestos siguientes son asequibles por métodos bibliográficos:

Compuesto Intermedio B6: 5-carboetoxi-2-tiouracilo [J. Amer. Chem. Soc. 794, 64 (1.942)];

20 Compuesto Intermedio B7: 5,6-trimetileno-2-tiouracilo [J. Amer. Chem. Soc. 3.108, 81 (1.959)];

Compuesto Intermedio B8: 5,6-tetrametileno-2-tiouracilo [J. Org. Chem. 133, 18 (1.953)];

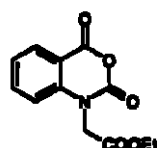
25 Compuesto Intermedio B9: 5-metoxi-2-tiouracilo [J. Chem. Soc. 4.590 (1.960)].

Compuesto Intermedio B10 - 5-(2-hidroxietil)-2-tiouracilo

30 Se añadió una disolución de formiato de etilo (33,1 ml, 2,1 equivalentes) y γ -butirolactona (15 ml, 1 equivalente) en éter dietílico (400 ml), gota a gota y con agitación, a una disolución de t-butoxido potásico (52,5 g, 2,4 equivalentes) en tetrahidrofurano (400 ml). La mezcla fue dejada

calentar a la temperatura ambiental y fue agitada durante la noche. Se eliminó el disolvente in vacuo, se añadieron 2-propanol (600 ml) y tiourea (29,7 g, 2 equivalentes) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, el precipitado fue separado por filtración y fue disuelto en agua (500 ml), y la disolución fue lavada dos veces con éter dietílico. La disolución acuosa fue acidificada hasta un pH de 5,5 con ácido acético, y el precipitado resultante fue separado por filtración, lavado a fondo con agua y secado in vacuo; producción: 23,85 g. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ , 2,36 (2H, t), 3,47 (2H, m), 4,57 (1H, m), 7,24 (1H, s), 12,2 y 12,4 (1H cada uno, s ancho); MS (APCI-): hallado (M-H) = 171, $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere 172.

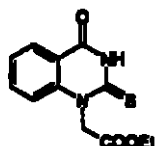
15 **Compuesto Intermedio B111 - (2,4-dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)acetato de etilo**



Se añadió anhídrido isatoico (10 g, 1 equivalente) en dimetilformamida (30 ml), gota a gota, a una suspensión de hidruro sódico (2,45 g, al 60 % en aceite mineral, 1 equivalente) en dimetilformamida (70 ml) a temperatura ambiental. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora antes de la adición de bromoacetato de etilo (6,8 ml, 1 equivalente), y se agitó la mezcla resultante durante 16 horas. Se evaporó el disolvente, se suspendió el residuo en agua y se recogió el sólido. El compuesto del título (10,5 g) se obtuvo por cristalización en acetato de etilo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,29 (3H, t), 4,27 (2H, q), 4,82 (2H, s), 6,96 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,74 (1H, dt), 8,19 (1H, dd).

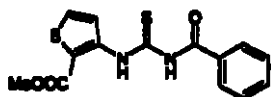
46

Compuesto Intermedio B112 - (4-oxo-2-tioxo-3,4-dihidro-2H-quinazolin-1-il)acetato de etilo



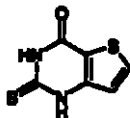
Se calentaron a 180°C durante 2 horas el Compuesto Intermedio B111 (2,64 g, 1 equivalente) y tiourea (2,42 g, 4 equivalentes) en 1-metil-2-pirrolidinona (40 ml). Tras enfriamiento, se trató la mezcla con agua y se recogió el sólido resultante por filtración. Este sólido se aplicó a una columna (sílice, metanol al 2 %/diclorometano) para obtener el compuesto del título en forma de sólido incoloro (0,169 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ, 1,22 (3H, t), 4,21 (2H, q), 5,53 (2H, s ancho), 7,46 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,81 (1H, dt), 8,07 (1H, dd).

Compuesto Intermedio B113 - 3-[3-(1-fenilmetanoil)tioureido]tiofeno-2-carboxilato de metilo



Se calentaron a 65°C durante 30 minutos 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo (30 g, 1 equivalente) e isotiocianato de benzoilo (46 ml, 1,8 equivalentes) en acetona (250 ml). Tras enfriamiento, la disolución fue concentrada y el sólido resultante fue separado por filtración y fue secado (40,54 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ, 3,98 (3H, s), 7,54 (4H, m), 7,94 (2H, m), 8,81 (1H, d), 9,15 (1H, s ancho); MS (APCI+): hallado (M+1) = 321, C₁₄H₁₂N₂O₃S₂ requiere 320.

Compuesto Intermedio B114 - 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno-[3,2-d]pirimidin-4-ona



Se disolvió hidróxido potásico (13,83 g, 2 equivalentes) en etanol (1.000 ml) y luego se vertió la disolución
5 sobre el Compuesto Intermedio B113 (40,54 g, 1 equivalente) con agitación. Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora y, tras enfriamiento, se obtuvo el compuesto del título por filtración (17,32 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 6,87 (1H, d), 7,77 (1H, d), 10,46 (2H, s ancho); MS (APCI-): hallado (M-1) =
10 183, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{OS}_2$ requiere 184.

Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio B10:

Nº	Precursor	Nombre
B11	succinato de monoetilo	5-carboximetil-2-tiouracilo
15 B12	etoxiaceto de etilo	5-etoxi-2-tiouracilo
B13	(metiltio)acetato de etilo	5-metiltio-2-tiouracilo

Compuesto Intermedio B20 - 2-(4-fluorobenciltio)-5-metil-pirimidin-4-ona

20 Se agitó a 90°C bajo argón, durante 16 horas, una mezcla del Compuesto Intermedio B2 (9,45 g, 1 equivalente), cloruro de 4-fluorobencilo (7,96 ml, 1 equivalente), carbonato potásico (18,4 g, 2 equivalentes) y dimetilformamida (100 ml). Se eliminó el DMF in vacuo, se añadió agua y se extrajo
25 el producto con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada y evaporada, y el residuo fue triturado con éter de petróleo para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (8,76 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 2,02 (3H, s), 4,38 (2H, s), 6,97 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,74 (1H, s); MS (APCI+): hallado
30 (M+1) = 251, $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{OS}$ requiere 250.

48 2

Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio B20:

	Nº	Precursor	Nombre
	B21	Int. B1	2-(4-fluorobenciltio)pirimidin-4-ona
5	B22	Int. B3	2-(4-fluorobenciltio)-5-etilpirimidin-4-ona
	B23	Int. B4	2-(4-fluorobenciltio)-5-propilpirimidin-4-ona
	B24	Int. B6	2-(4-fluorobenciltio)-5-etoxycarbonilpirimidin-4-ona
	B25	Int. B10	2-(4-fluorobenciltio)-5-(2-hidroxietil)pirimidin-4-ona
	B26	Int. B5	2-(4-fluorobenciltio)-5,6-dimetilpirimidin-4-ona
10	B27	Int. B7	2-(4-fluorobenciltio)-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona
	B28	Int. B8	2-(4-fluorobenciltio)-5,6-tetrametilenpirimidin-4-ona
	B29	Int. B9	2-(4-fluorobenciltio)-5-metoxipirimidin-4-ona
	B30	Int. B12	2-(4-fluorobenciltio)-5-etoxipirimidin-4-ona
	B31	Int. B13	2-(4-fluorobenciltio)-5-metiltiopirimidin-4-ona
15	B132	Int. B114	2-(4-fluorobenciltio)-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio B20 y el apropiado cloruro de bencilo:

20	Nº	Precursor	Nombre
	B133	Int. B7 cloruro de 2,3-difluorobencilo	2-(2,3-difluorobenciltio)-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona
	B134	Int. B7 cloruro de 3,4-difluorobencilo	2-(3,4-difluorobenciltio)-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona
	B135	Int. B7 cloruro de 2,3,4-trifluorobencilo	2-(2,3,4-trifluorobenciltio)-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona
	B136	Int. B7 cloruro de 2-fluorobencilo	2-(2-fluorobenciltio)-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

Compuesto Intermedio B37 - 2-(4-fluorobenciltio)-5-hidroxi-metilpirimidin-4-ona

Se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahi-
drofurano (143 ml, 2,2 equivalentes, 1,0 M en THF) a una
5 disolución, enfriada con hielo y con agitación, del Compuesto
Intermedio B24 (20 g, 1 equivalente) en THF seco (700 ml)
bajo argón. Después de 30 minutos más a 0°C, se dejó que la
mezcla se calentara a la temperatura ambiental y se continuó
la agitación durante la noche. Se evaporó el disolvente, se
10 añadió ácido acético acuoso al 50 % (500 ml) con agitación y
se sometió la mezcla a evaporación a sequedad. Se sometió el
residuo a digestión con agua caliente (500 ml) durante 5
minutos y luego se separó el sólido por filtración. Tanto
este sólido como el producto de filtración fueron sometidos
15 a extracción con diclorometano, y los extractos orgánicos
fueron combinados y fueron purificados por cromatografía
(sílice, metanol al 2-8 % en diclorometano). Las fracciones
de producto fueron sometidas a evaporación para obtener un
sólido blanco (6,14 g). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ, 4,25 (2H, s),
20 4,39 (2H, s), 7,14 (2H, t), 7,45 (2H, m), 7,82 (1H, s ancho);
MS (APCI+): hallado (M+1) = 267, C₁₂H₁₁FN₂O₂S requiere 266.

Compuesto Intermedio B38 - 2-(4-fluorobenciltio)-5-isopro-poxicarbonilmetilpirimidin-4-ona

25 Una mezcla del Compuesto Intermedio B11 (2,60 g, 1
equivalente), bromuro de 4-fluorobencilo (1,74 ml, 1 equiva-
lente) y 2-propanol (50 ml) fue agitada a reflujo durante 3
horas y fue luego concentrada in vacuo hasta una suspensión
que fue diluida con éter dietílico. El sólido fue separado
30 por filtración, lavado con éter dietílico y secado; produc-
ción: 2,87 g; ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ, 1,17 (6H, d), 3,31 (2H, s),
4,40 (2H, s), 4,89 (1H, m), 7,14 (2H, t), 7,45 (2H, m), 7,84
(1H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 325, C₁₅H₁₇FN₂O₃S requie-
re 324.

50 ~~51~~

Compuesto Intermedio B40 - 1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-metilpirimidin-4-ona

Una mezcla del Compuesto Intermedio B20 (6,30 g, 1 equivalente), yodoacetato de t-butilo (6,1 g, 1 equivalente),
5 diisopropiletilamina (5,27 ml, 1,2 equivalentes) y diclorometano (100 ml) fue agitada a temperatura ambiental bajo argón durante 16 horas, y la disolución fue luego lavada con cloruro amónico acuoso y bicarbonato sódico acuoso, secada y sometida a evaporación. Una cromatografía [sílice, acetato de
10 etilo + amoníaco acuoso al 0,5 % (volumen/volumen)] seguida de cristalización en acetato de etilo proporcionaron el compuesto del título en forma de sólido blanco (3,36 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ, 1,44 (9H, s), 2,01 (3H, d), 4,36 (2H, s), 4,51 (2H, s), 6,98 (3H, m), 7,36 (2H, m); MS (APCI+): hallado
15 (M+1) = 365, C₁₈H₂₁FN₂O₃S requiere 364.

Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio B40:

51 

	Nº	Precursor	Nombre
	B41	Int. B21	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)pirimidin-4-ona
	B42	Int. B22	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-etilpirimidin-4-ona
	B43	Int. B23	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-propilpirimidin-4-ona
5	B44	Int. B24	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-etoxycarbonilpirimidin-4-ona
	B45	Int. B38	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-isopropoxycarbonilmetilpirimidin-4-ona
	B46	Int. B37	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-hidroximetilpirimidin-4-ona
	B47	Int. B25	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-(2-hidroxietyl)pirimidin-4-ona
	B48	Int. B26	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5,6-dimetilpirimidin-4-ona
10	B49	Int. B27	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5,6-trimetilpirimidin-4-ona
	B50	Int. B28	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5,6-tetrametilpirimidin-4-ona
	B51	Int. B29	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-metoxipirimidin-4-ona
	B52	Int. B30	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-etoxipirimidin-4-ona
	B53	Int. B31	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-metiltiopirimidin-4-ona
15	B154	Int. B133	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(2,3-difluorobenciltio)-5,6-tetrametilpirimidin-4-ona
	B155	Int. B134	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(3,4-difluorobenciltio)-5,6-tetrametilpirimidin-4-ona
	B156	Int. B135	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(2,3,4-trifluorobenciltio)-5,6-tetrametilpirimidin-4-ona
	B157	Int. B136	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(2-fluorobenciltio)-5,6-tetrametilpirimidin-4-ona
	B158	Int. B132	1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4H-tieno[3,2-d]pirimidin-1-ona

52 #

El compuesto intermedio siguiente fue preparado mediante el método del Compuesto Intermedio B20:

Nº Precursor Nombre

B159 Int. B112 [2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il]acetato de etilo

5

Compuesto Intermedio B56 - 1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-cloropirimidin-4-ona

Se agitó a reflujo bajo argón, durante 2 horas, una mezcla del Compuesto Intermedio B41 (7,45 g, 1 equivalente),
 10 N-clorosuccinimida (2,84 g, 1 equivalente) y tetracloruro de carbono (150 ml) y luego se sometió la disolución a evaporación. Una cromatografía (sílice, acetato de etilo) seguida de una trituración con éter dietílico proporcionaron el compuesto del título en forma de sólido blanco (4,45 g). ¹H-NMR
 15 (CDCl₃) δ, 1,45 (9H, s), 4,40 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,99 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,40 (1H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 385/387, C₁₇H₁₈ClFN₂O₃S requiere 384/386.

Compuesto Intermedio B57 - 1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-bromopirimidin-4-ona

Se prepara como el Compuesto Intermedio B56 pero utilizando N-bromosuccinimida en vez de N-clorosuccinimida.
¹H-NMR (CDCl₃) δ, 1,45 (9H, s), 4,40 (2H, s), 4,49 (2H, s),
 6,99 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,53 (1H, s); MS (APCI+): hallado
 25 (M+1) = 429/431, C₁₇H₁₈BrFN₂O₃S requiere 428/430.

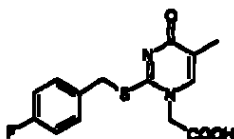
Compuesto Intermedio B58 - 1-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-metilsulfinilpirimidin-4-ona

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,93 g) a una
 30 suspensión, enfriada con hielo, del Compuesto Intermedio B53 (1,50 g) en diclorometano (20 ml). La disolución resultante fue dejada calentar a la temperatura ambiental, agitada durante 30 minutos y luego lavada con bicarbonato sódico acuoso. Una cromatografía (sílice, metanol al 3-8 % en acetato de

etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,15 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,46 (9H, s), 2,94 (3H, s), 4,51 (4H, m), 7,01 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,60 (1H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 413, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ requiere 412.

5

Compuesto Intermedio B60 - 1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-metilpirimidin-4-ona



Se añadió el Compuesto Intermedio B40 (3,88 g) a una disolución de ácido trifluoroacético (10 ml) en dicloro-
10 metano (20 ml) bajo argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante la noche. La evaporación del disolvente y una trituration con éter dietílico proporcionaron el compues-
to del título en forma de sólido blanco (3,04 g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ , 1,81 (3H, d), 4,42 (2H, s), 4,66 (2H, s), 7,14
15 (2H, m), 7,47 (2H, m), 7,63 (1H, m); MS (APCI+): hallado (M+1) = 309, $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ requiere 308.

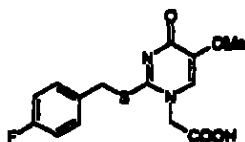
Los compuestos intermedios siguientes fueron preparados mediante el método del Compuesto Intermedio B60:

54

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
B61	Int. B41		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-pirimidin-4-ona
B62	Int. B42		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-etilpirimidin-4-ona
B63	Int. B43		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-propilpirimidin-4-ona
B64	Int. B44		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-etoxycarbonilpirimidin-4-ona
B65	Int. B45		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-isopropoxycarbonilmetil-pirimidin-4-ona
B66	Int. B46		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-hidroxiometilpirimidin-4-ona
B67	Int. B47		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-(2-hidroxietyl)pirimidin-4-ona
B68	Int. B48		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5,6-dimetilpirimidin-4-ona
B69	Int. B49		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona
B70	Int. B50		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5,6-tetrametilenpirimidin-4-ona
B71	Int. B56		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-cloropirimidin-4-ona
B72	Int. B57		1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-5-bromopirimidin-4-ona

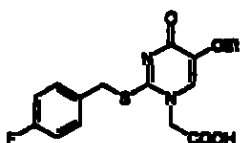
55

B73 Int. B51



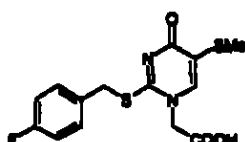
1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-
-5-metoxipirimidin-4-ona

B74 Int. B52



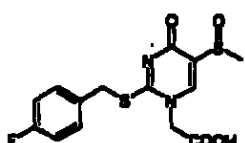
1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-
-5-etoxipirimidin-4-ona

B75 Int. B53



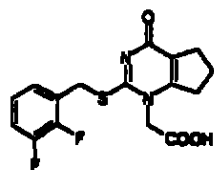
1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-
-5-metiltiopirimidin-4-ona

B76 Int. B58



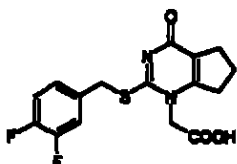
1-(carboximetil)-2-(4-fluorobenciltio)-
-5-metilsulfinilpirimidin-4-ona

B177 Int. B154



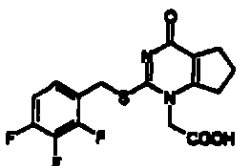
1-(carboximetil)-2-(2,3-difluorobencil-
tio)-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

B178 Int. B155



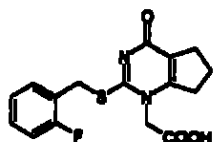
1-(carboximetil)-2-(3,4-difluorobencil-
tio)-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

B179 Int. B156



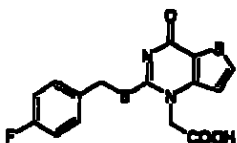
1-(carboximetil)-2-(2,3,4-trifluoroben-
ciltio)-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

B180 Int. B157



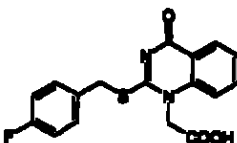
1-(carboximetil)-2-(2-fluorobenciltio)-
-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

B181 Int. B158



ácido [2(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4H-
-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acético

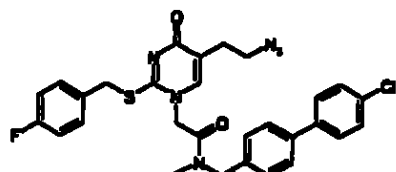
B182 Int. B159



ácido [2(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4H-
-quinazolin-1-il]acético

56 5

Compuesto Intermedio B80 - 1-{N-metil-N-(4,4-clorofenil)-bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-azidoetil)pirimidin-4-ona



Se agitó a 0°C durante durante 4 horas una mezcla
 5 del Ejemplo 39 (1,88 g, 1 equivalente), anhídrido metanosul-
 fónico (0,713 g, 1,2 equivalentes), trietilamina (0,665 ml)
 y diclorometano (20 ml). La disolución fue lavada con agua,
 secada y sometida a evaporación hasta obtener una espuma
 pálida (2,4 g). Se disolvió ésta en dimetilformamida (20 ml),
 10 se añadió azida sódica (0,266 g, 1,2 equivalentes) y se agitó
 la mezcla bajo argón a temperatura ambiental durante la no-
 che. El disolvente fue evaporado, el residuo fue sometido a
 reparto entre agua y diclorometano, y la capa orgánica fue
 secada y sometida a evaporación. Una cromatografía (sílice,
 15 acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en
 forma de sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃) δ, 2,66 (2H, m), 2,88
 (3H, s), 3,60 (2H, m), 4,46-4,64 (6H, m), 6,84-7,50 (12H, m),
 8,02 (1H, s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 577/579,
 C₂₉H₂₆ClFN₆O₂S requiere 576/578.

20

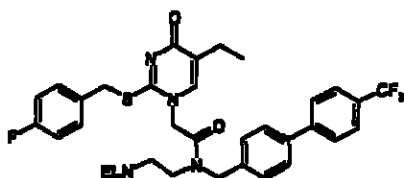
El compuesto intermedio siguiente fue preparado
 mediante el método del Compuesto Intermedio B80:

Nº	Precursor	Nombre
B81	Ejemplo 42	1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]-aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-azidoetil)-pirimidin-4-ona

25

57 15

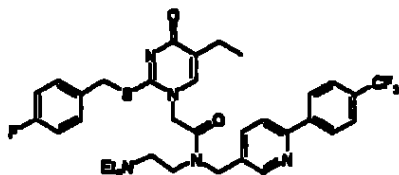
Ejemplo 1 - bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona



Una mezcla del Compuesto Intermedio A30 (0,403 g,
5 1 equivalente), el Compuesto Intermedio B62 (0,371 g, 1 equivalente), HATU (0,426 g, 1,2 equivalentes), diisopropiletilamina (0,482 ml, 2,4 equivalentes) y diclorometano (15 ml) fue agitada a temperatura ambiental durante la noche y fue luego lavada con cloruro amónico acuoso y bicarbonato sódico
10 acuoso. La capa orgánica fue secada y sometida a evaporación, y el producto fue purificado por cromatografía (sílice, metanol al 5 % en diclorometano). Las fracciones de producto fueron sometidas a evaporación para obtener una espuma blanca (0,627 g). Se disolvió esta base libre (0,612 g) en metanol
15 (10 ml), se añadió ácido tartárico (0,14 g), y la mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se sometió a evaporación. Una trituration con éter dietílico proporcionó la sal bitartrato en forma de sólido blanco (0,622 g). ¹H-NMR (d₆-DMSO; mezcla aproximadamente 1:1 de rotámeros) δ, 0,96 (3H, m), 1,07 (6H, m), 2,27 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,84 (2H, m), 3,37/3,50 (4H, m), 4,26 (2H, s), 4,39/4,43 (2H, 2 x s), 4,64/4,72 (2H, 2 x s), 4,94/5,09 (2H, 2 x s), 7,11/7,14 (2H, 2 x m), 7,36-7,49 (5H, m), 7,63/7,72 (2H, 2 x d), 7,84 (4H, m); MS (APCI+): hallado (M+1) = 655, C₃₅H₃₈F₄N₄O₂S requiere 654.

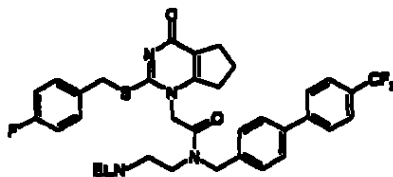
58 52

Ejemplo 2 - bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona



Preparado mediante el método del Ejemplo 1 a partir
5 de los Compuestos Intermedios A31 y B62. ¹H-NMR (d₆-DMSO; mezcla aproximadamente 2:1 de rotámeros) δ, 0,93 (6H, m), 1,08 (3H, m), 2,27 (2H, m), 2,66 (4H, m), 3,39/3,45 (4H, m), 4,21 (2H, s), 4,39/4,42 (2H, 2 x s), 4,66/4,77 (2H, 2 x s), 4,97/5,10 (2H, 2 x s), 7,09/7,12 (2H, 2 x t), 7,42/7,49 (2H,
10 2 x t), 7,79/7,86 (1H, 2 x dd), 7,87 (2H, d), 7,97/8,06 (1H, 2 x dd), 8,28 (2H, d), 8,62/8,71 (2H, 2 x s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 656, C₃₄H₃₇F₄N₅O₂S requiere 655.

Ejemplo 3(a) - 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluo-
15 rometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)-tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona



Se suspendió el Compuesto Intermedio B69 (87,1 g, 0,26 moles) en diclorometano (2,9 litros). Se añadieron hi-
drato de 1-hidroxibenzotriazol (35,2 g, 0,26 moles) e hidro-
20 cloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (99,7 g, 0,52 moles) y se agitó la suspensión durante 45 minutos, tras los cuales se había alcanzado una disolución completa. Se añadió el Compuesto Intermedio A30 (91,2 g, 0,26 moles), en forma de disolución en diclorometano (100 ml), a lo largo

de 5 minutos y se agitó la disolución durante 4 horas. Se añadió una mezcla de disolución saturada de cloruro amónico:agua (1:1, 1 litro) y se agitó la disolución durante 10 minutos. La fase orgánica fue separada y fue sometida a extracción con una mezcla de disolución saturada de cloruro amónico:agua (1:1, 1 litro), resultando extractos con un pH de 6. La fase orgánica fue separada y fue sometida a extracción con agua (1 litro) que contenía ácido acético (10 ml), resultando un extracto con un pH de 5. La capa de diclorometano fue separada y fue sometida a extracción con una mezcla de disolución saturada de carbonato sódico:agua:salmuera saturada (1:3:0,2, 1 litro, pH de 10,5), y luego con una mezcla de salmuera saturada:agua (1:1, 1 litro). La disolución marrón fue secada sobre sulfato sódico anhidro en presencia de carbón vegetal decolorante (35 g) y fue filtrada, y el disolvente fue eliminado *in vacuo* para obtener una espuma de color marrón oscuro. Se disolvió la espuma en acetato de isopropilo (100 ml) y se eliminó el disolvente *in vacuo*. El residuo viscoso de color marrón oscuro fue disuelto en acetato de isopropilo (500 ml) a ebullición, y la disolución fue enfriada a la temperatura ambiental, sembrada y agitada durante la noche. El sólido de color crema pálido producido fue separado por filtración y fue lavado con acetato de isopropilo (100 ml). El sólido fue secado con aspiración durante 1 hora en un filtro sinterizado y fue luego recristalizado en acetato de isopropilo (400 ml). Tras agitación durante la noche, el sólido formado fue separado por filtración, lavado con acetato de isopropilo (80 ml) y secado *in vacuo* para obtener el compuesto del título (110 g, 63,5 % de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; mezcla aproximadamente 1,9:1 de rotámetros) δ , 0,99 (6H, t), 2,10 (2H, m), 2,50 (4H, q), 2,58/2,62 (2H, 2 x t), 2,70/2,82 (2H, 2 x t), 2,86 (2H, t), 3,28/3,58 (2H, 2 x t), 4,45/4,52 (2H, 2 x s), 4,68/4,70 (2H, 2 x s), 4,93 (2H, s), 6,95 (2H, m), 7,31 (2H, d), 7,31/7,37 (2H, 2 x

m), 7,48/7,52 (2H, d), 7,65 (2H, m), 7,72 (2H, m); MS (APCI), (M+H)⁺ = 667; punto de fusión: 125°C (por calorimetría diferencial de barrido - proceso endotérmico asimétrico).

5 **Ejemplo 3(b) - bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenzpirimidin-4-ona**

Preparado mediante el método del Ejemplo 1 a partir de los Compuestos Intermedios A30 y B69. ¹H-NMR (d₆-DMSO; 10 mezcla aproximadamente 1:1 de rotámeros) δ, 0,92/0,99 (6H, 2 x t), 1,99 (2H, m), 2,54 (6H, m), 2,68/2,74 (4H, m), 3,36 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,37/4,44 (2H, 2 x s), 4,63/4,74 (2H, 2 x s), 4,89/5,13 (2H, 2 x s), 7,08/7,14 (2H, 2 x m), 7,36-7,50 (4H, m), 7,64/7,70 (2H, 2 x d), 7,83 (4H, m); MS 15 (APCI⁺): hallado (M+1) = 667; C₃₆H₃₈F₄N₄O₂S requiere 666.

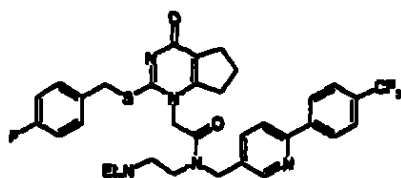
Ejemplo 3(c) - hidrocloruro de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenzpirimidin-4-ona

20 La base libre del Ejemplo 3(a) (3,00 g, 0,0045 moles) fue suspendida en isopropanol (30 ml) con agitación, y la suspensión fue calentada a 45°C para obtener una disolución clara. Se enfrió luego la disolución a la temperatura ambiental y se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,40 ml, 25 0,045 moles). La suspensión resultante fue luego agitada a temperatura ambiental durante 35 minutos antes de ser enfriada a 0°C durante 35 minutos. La suspensión fue luego filtrada, y el residuo fue lavado con isopropanol (10 ml) seguido de heptano (30 ml) antes de ser secado bajo vacío para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (3,00 30 g, 95 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ, 1,38 (6H, t), 2,08 (2H, m), 2,82 (2H, t), 2,99 (2H, t), 3,19 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,81 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,87 (2H, t),

61 78

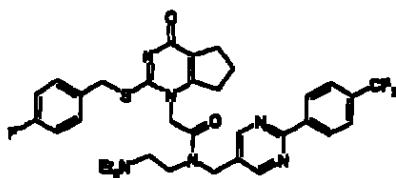
7,26 (2H, t), 7,33 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,71 (2H, d), 11,91 (1H, s).

Ejemplo 4 - bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona



Preparado mediante el método del Ejemplo 1 a partir de los Compuestos Intermedios A31 y B69. ¹H-NMR (d₆-DMSO; mezcla aproximadamente 3:1 de rotámeros) δ, 0,92/0,98 (6H, t), 1,99 (2H, m), 2,53 (6H, m), 2,68/2,75 (4H, m), 3,41 (2H, m), 4,22 (2H, s), 4,37/4,42 (2H, 2 x s), 4,66/4,79 (2H, 2 x s), 4,93/5,13 (2H, 2 x s), 7,07/7,12 (2H, 2 x t), 7,39/7,47 (2H, 2 x t), 7,77/7,86 (1H, 2 x dd), 7,87 (2H, d), 7,98/8,05 (1H, 2 x dd), 8,28 (2H, d), 8,61/8,69 (1H, 2 x s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 668; C₃₅H₃₇F₄N₅O₂S requiere 667.

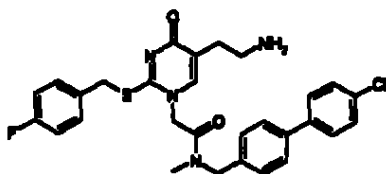
Ejemplo 5 - bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirimid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona



Preparado mediante el método del Ejemplo 1 a partir de los Compuestos Intermedios A33 y B69. ¹H-NMR (d₆-DMSO; mezcla aproximadamente 3:1 de rotámeros) δ, 0,92/1,09 (6H, t), 1,96 (2H, m), 2,60 (6H, m), 2,75 (4H, m), 3,48 (2H, m), 4,23 (2H, s), 4,38/4,40 (2H, 2 x s), 4,65/4,81 (2H, 2 x s),

4,97/5,11 (2H, 2 x s), 7,07/7,10 (2H, 2 x t), 7,38/7,44 (2H, 2 x t), 7,91 (2H, d), 8,57 (2H, d), 8,84/8,93 (2H, 2 x s); MS (APCI+): hallado (M+1) = 669; $C_{34}H_{36}F_4N_6O_2S$ requiere 668.

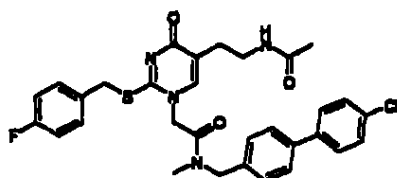
5 Ejemplo 6 - hidrocloreuro de 1-{N-metil-N-[2-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-aminoetil)pirimidin-4-ona



Una disolución del Compuesto Intermedio B80 (0,228 g) en etanol (20 ml) fue hidrogenada sobre paladio al 10 % en carbón vegetal (0,09 g) a presión atmosférica durante 2 días. Se separó el catalizador por filtración, se eliminó el disolvente in vacuo y se purificó el aceite resultante por cromatografía (sílice, amoníaco metanólico al 10 % en diclorometano). Se disolvió la base libre en diclorometano (5 ml) y se

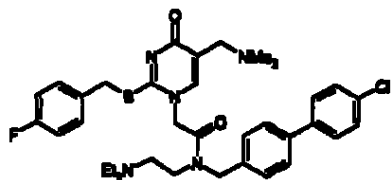
15 · añadió una cantidad equimolar de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. Se eliminó el disolvente in vacuo y se trituro el residuo con éter dietílico (producción: 0,132 g). 1H -NMR (d_6 -DMSO; mezcla aproximadamente 2:1 de rotámeros) δ , 2,58 (2H, m), 2,87/2,99 (3H, 2 x s), 2,99 (2H, m), 4,40/4,45 (2H, 2 x s), 4,57/4,66 (2H, 2 x s), 4,97/5,00 (2H, 2 x s), 7,16 (2H, m), 7,33/7,38 (2H, 2 x d), 7,4-7,7 (9H, m), 8,0 (2H, m ancho); MS (APCI+): hallado (M+1) = 551/553, $C_{29}H_{28}ClFN_4O_2S$ requiere 550/552.

Ejemplo 7 - 1-{N-metil-N-[2-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-acetamidoetil)pirimidin-4-ona



Se agitó a temperatura ambiental, durante la noche,
5 una disolución del Ejemplo 6 (0,173 g, 1 equivalente), anhídrido acético (0,033 ml, 1,1 equivalentes) y diisopropilamina (0,066 ml, 1,2 equivalentes) en diclorometano (10 ml). La disolución fue lavada con cloruro amónico acuoso y bicarbonato sódico acuoso, y la capa orgánica fue luego secada y sometida a evaporación. El residuo fue triturado con éter dietílico para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,156 g). ¹H-NMR (CDCl₃; mezcla aproximadamente 2:1 de rotámeros) δ, 1,96 (3H, s), 2,64 (2H, m), 2,96/3,10 (3H, 2 x s), 3,49 (2H, m), 4,46-4,64 (6H, m), 6,77 (1H, t ancho),
15 6,97-7,16 (3H, m), 7,26-7,49 (10H, m); MS (APCI+): hallado (M+1) = 593/595, C₃₁H₃₀ClFN₄O₃S requiere 592/594.

Ejemplo 8 - 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(dimetilaminometil)pirimidin-4-ona



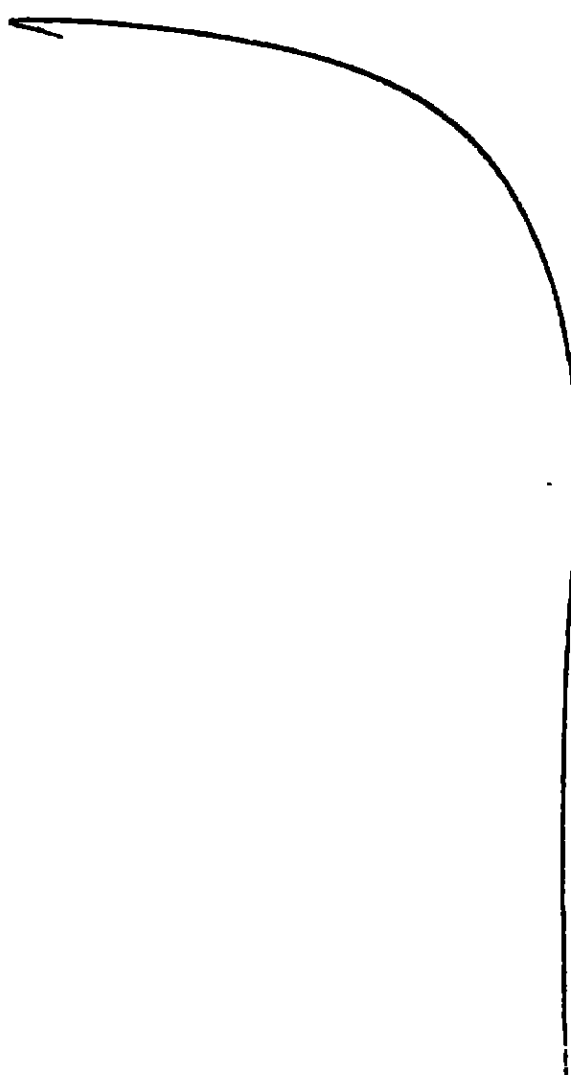
Se añadió anhídrido metanosulfónico (0,134 g, 1,2 equivalentes) a una disolución del Ejemplo 37 (0,40 g, 1 equivalente) y trietilamina (0,124 ml, 1,4 equivalentes) en diclorometano (5 ml) a 0°C, y luego se agitó la mezcla a esta

64 24

temperatura durante 4 horas. La mezcla fue lavada con agua, secada y sometida a evaporación para obtener el mesilato en forma de sólido de color amarillo pálido. Se disolvió éste en una disolución 2 M de dimetilamina en THF (10 ml) y se agitó 5 la disolución a temperatura ambiental durante 16 horas. Se eliminaron in vacuo el disolvente y la dimetilamina en exceso y se purificó el producto por cromatografía (sílice; metanol al 5-20 % en acetato de etilo, y luego amoníaco metanólico al 1-10 % en diclorometano) para obtener el compuesto del título. 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ, 0,98 (6H, t), 2,28/2,30 (3H cada uno, s), 2,46-2,65 (6H, m), 3,26/3,56 (2H, 2 x t), 3,33/3,36 (2H, 2 x s), 4,46/4,53/5,54/4,90 (4H, 4 x s), 4,67 (2H, s), 6,98 (2H, m), 7,21-7,50 (11H, m); MS (APCI+): hallado (M+1) = 650/652, C₃₅H₄₁ClFN₅O₂S requiere 649/651.

15

Los ejemplos siguientes se prepararon mediante el método del Ejemplo 1 salvo porque en algunos casos se usaron EDC (2 equivalentes) y 1-hidroxibenzotriazol (1 equivalente) en vez de HATU y diisopropilamina, en un procedimiento esencialmente similar. Cuando se indica, se prepararon posteriormente las sales mediante los métodos de los Ejemplos 1 y 6, según fuera apropiado: 20

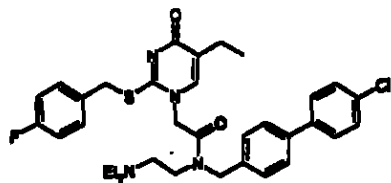


65 ~~24~~

Ej.	Precursores	Estructura	Nombre
20	Int. A3 Int. B60		hidrocloruro de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-ona
21	Int. A26 Int. B60		bitartrato de 1-{N-metil-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-ona
22	Int. A30 Int. B60		bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-ona
23	Int. A31 Int. B60		bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-ona
24	Int. A32 Int. B60		bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-clorofenil)pirimid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-ona
25	Int. A33 Int. B60		bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirimid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-ona
26	Int. A35 Int. B60		bitartrato de (±)-1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-(1-[4-(4-clorofenil)fenil]etil)aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-ona
27	Int. A34 Int. B60		bitartrato de 1-{N-[2-(1-piperidino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-ona
28	Int. A25 Int. B62		1-{N-metil-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona

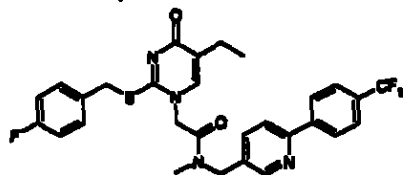
66 45

29 Int. A3
Int. B62



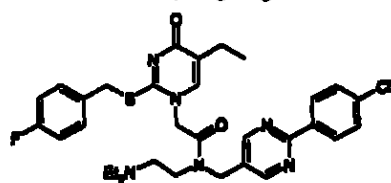
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona

30 Int. A26
Int. B62



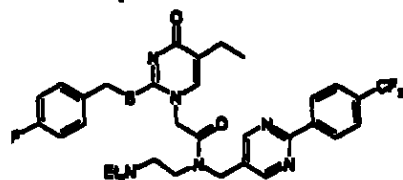
1-{N-metil-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona

31 Int. A32
Int. B62



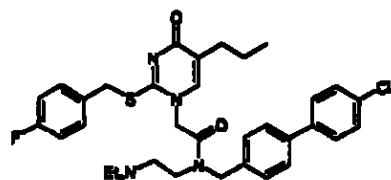
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-clorofenil)pirimid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona

32 Int. A33
Int. B62



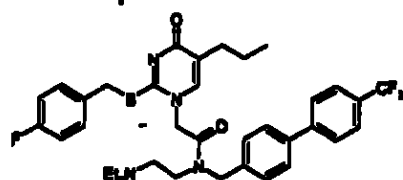
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirimid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona

33 Int. A3
Int. B63



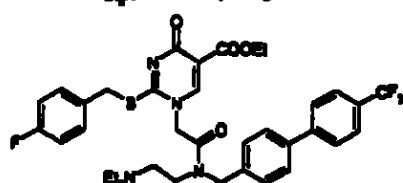
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-propilpirimidin-4-ona

34 Int. A30
Int. B63



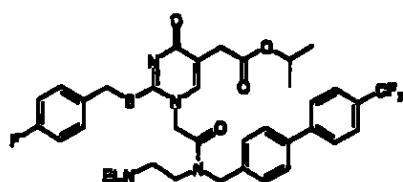
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-propilpirimidin-4-ona

35 Int. A30
Int. B64



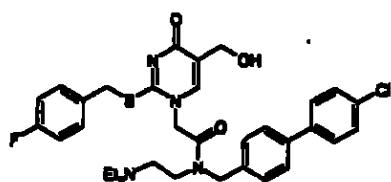
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etoxycarbonilmetilpirimidin-4-ona

36 Int. A30
Int. B65



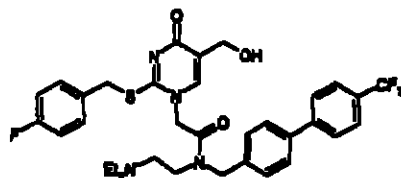
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-isopropoxycarbonilmetilpirimidin-4-ona

37 Int. A3
Int. B66



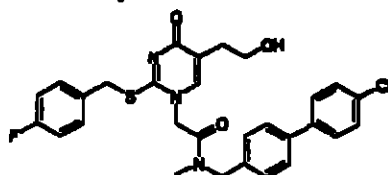
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-hidroximetilpirimidin-4-ona

38 Int. A30
Int. B66



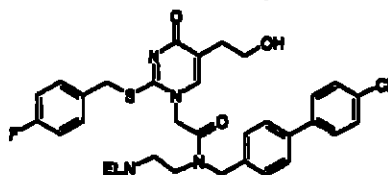
67 ~~24~~
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-hidroxi metil-pirimidin-4-ona

39 Int. A2
Int. B67



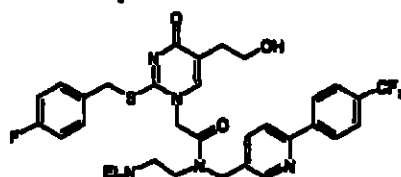
bitartrato de 1-{N-metil-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-hidroxi etil)pirimidin-4-ona

40 Int. A3
Int. B67



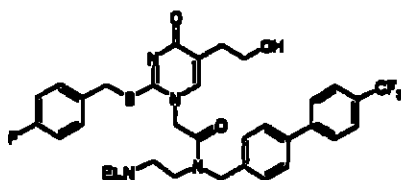
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-hidroxi etil)pirimidin-4-ona

41 Int. A31
Int. B67



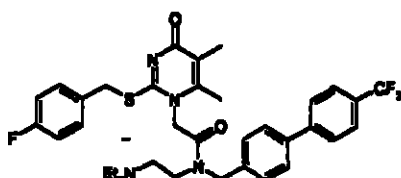
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-hidroxi etil)pirimidin-4-ona

42 Int. A30
Int. B67



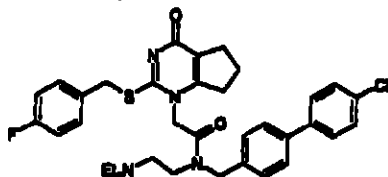
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-hidroxi etil)pirimidin-4-ona

43 Int. A30
Int. B68



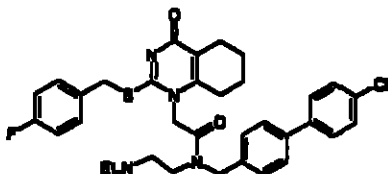
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-dimetilpirimidin-4-ona

44 Int. A3
Int. B69



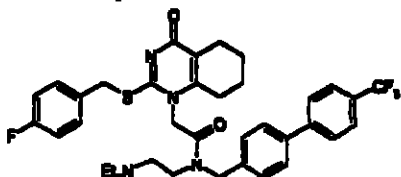
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

45 Int. A3
Int. B70



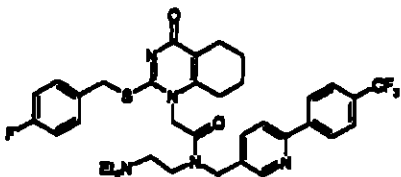
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-tetrametilenpirimidin-4-ona

46 Int. A30
Int. B70



bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-tetrametilenpirimidin-4-ona

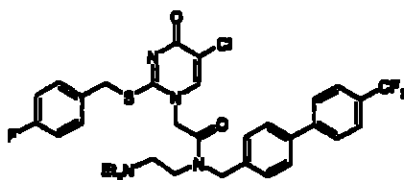
47 Int. A31
Int. B70



bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-tetrametilenpirimidin-4-ona

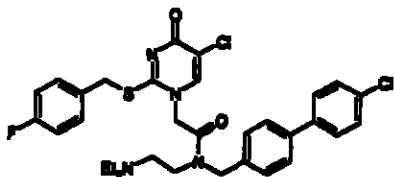
60 37

49 Int. A30
Int. B71



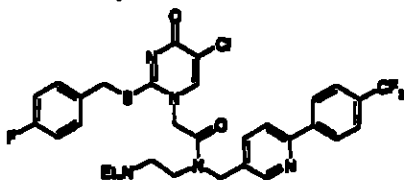
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-cloropirimidin-4-ona

50 Int. A3
Int. B71



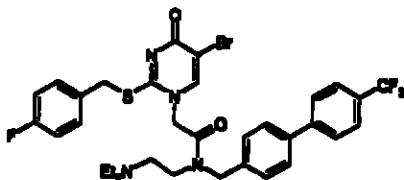
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-cloropirimidin-4-ona

51 Int. A31
Int. B71



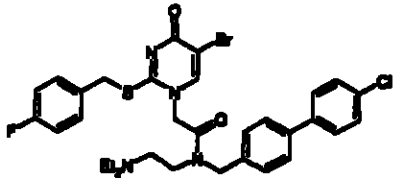
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-cloropirimidin-4-ona

52 Int. A30
Int. B72



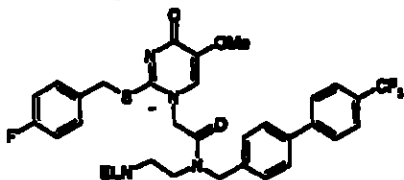
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-bromopirimidin-4-ona

53 Int. A3
Int. B72



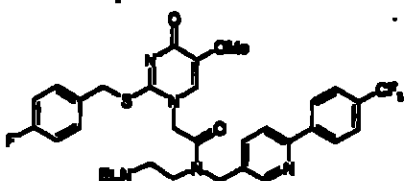
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-bromopirimidin-4-ona

54 Int. A30
Int. B73



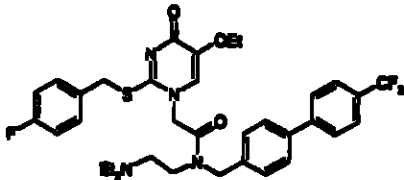
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metoxipirimidin-4-ona

55 Int. A31
Int. B73



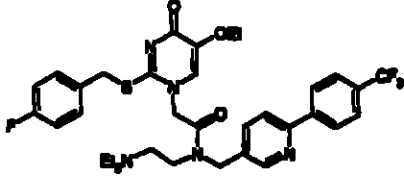
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metoxipirimidin-4-ona

56 Int. A30
Int. B74



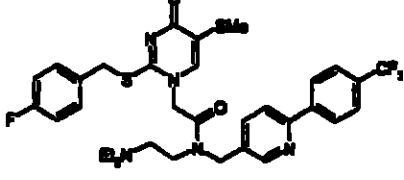
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etoxipirimidin-4-ona

57 Int. A31
Int. B74



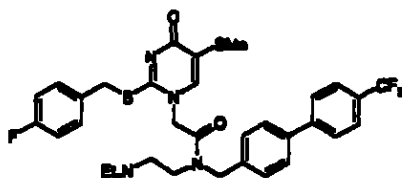
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etoxipirimidin-4-ona

58 Int. A31
Int. B75



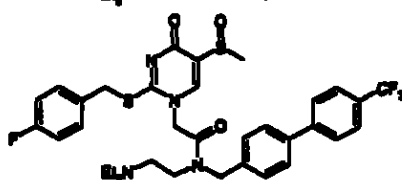
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpiirimidin-4-ona

59 Int. A30
Int. B75



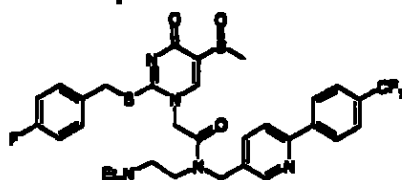
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metiltiopirimidin-4-ona

60 Int. A30
Int. B76



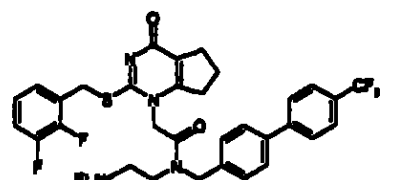
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilsulfinilpirimidin-4-ona

61 Int. A31
Int. B76



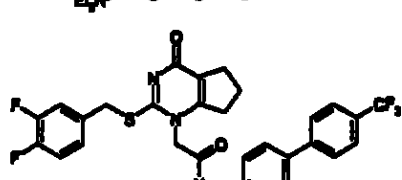
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilsulfinilpirimidin-4-ona

62 Int. A30
Int. B177



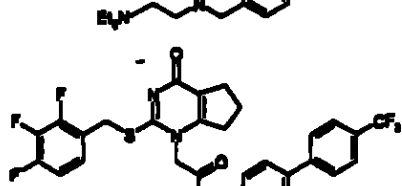
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(2,3-difluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

63 Int. A30
Int. B178



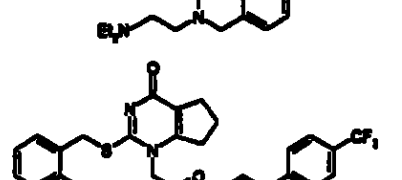
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(3,4-difluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

64 Int. A30
Int. B179



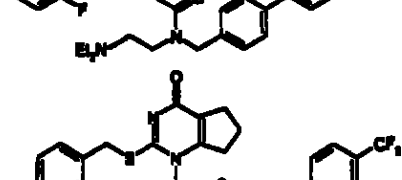
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(2,3,4-trifluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

65 Int. A30
Int. B180



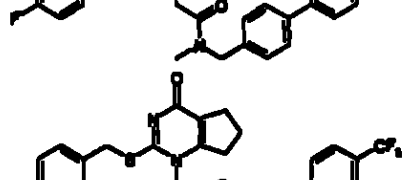
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(2-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

66 Int. A25
Int. B69



1-{N-metil-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

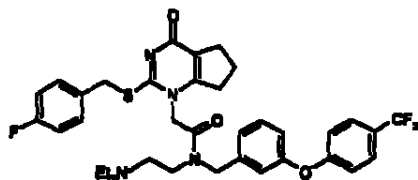
67 Int. A34
Int. B69



bitartrato de 1-{N-[2-(1-piperidino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

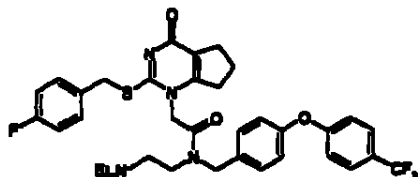
70 6

68 Int. A36
Int. B69



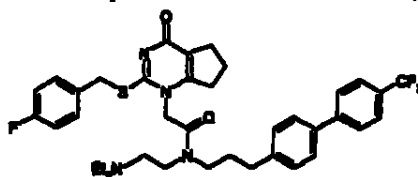
1-{N-[2-(diethylamino)etil]-N-[3-(4-trifluorometilfenoxi)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

69 Int. A37
Int. B69



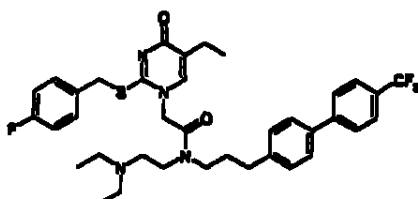
bitartrato de 1-{N-[2-(diethylamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenoxi)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

70 Int. A39
Int. B69



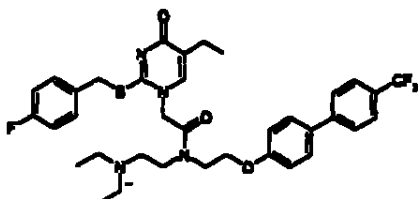
1-{N-[2-(diethylamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometil-bifenil-4-il)propil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

71 Int. A39
Int. B62



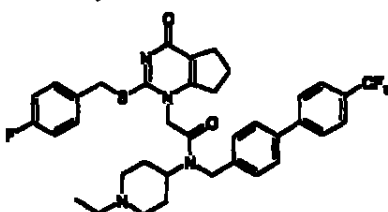
1-{N-[2-(diethylamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometil-bifenil-4-il)propil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona

72 Int. A140
Int. B62



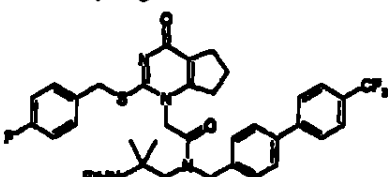
1-{N-[2-(diethylamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)etil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona

73 Int. A18
Int. B69



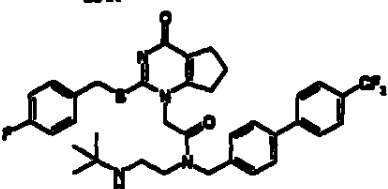
bitartrato de 1-{N-(1-etil-piperidin-4-il)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

74 Int. A141
Int. B69



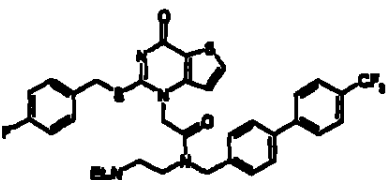
bitartrato de 1-{N-(2-etilamino-2-metilpropil)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

75 Int. A142
Int. B69



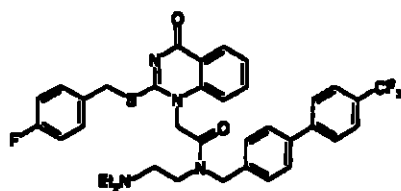
bitartrato de 1-{N-(2-terc-butilaminoetil)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

76 Int. A30
Int. B181



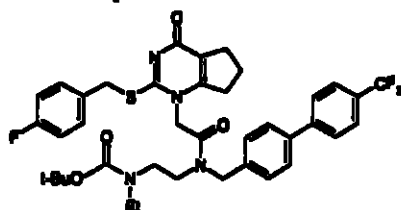
bitartrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4H-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]-N-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida

77 Int. A30
Int. B182



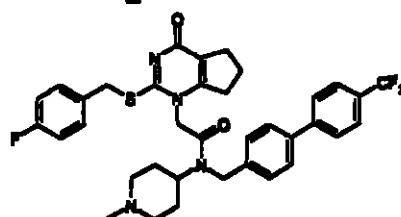
bitartrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il]-N-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida

78 Int. A38
Int. B69



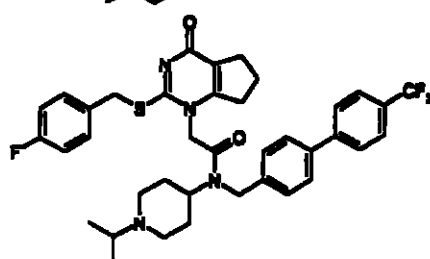
éster terc-butílico del ácido etil-{2-[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroclopentapirimidin-1-il]-etanoil}-{4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-amino]-etil}carbámico

79 Int. A60
Int. B69



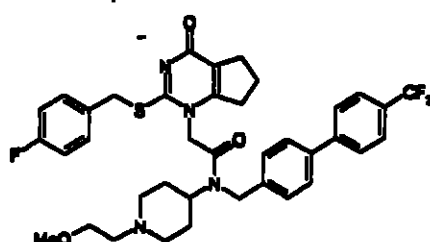
bitartrato de 1-{N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

80 Int. A61
Int. B69



bitartrato de 1-{N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

81 Int. A62
Int. B69



bitartrato de 1-{N-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona

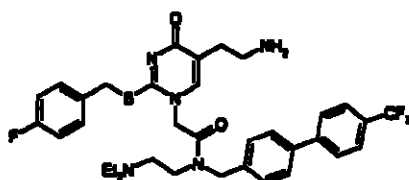
El compuesto siguiente fue preparado mediante el método del
Ejemplo 6:

Nº Precursor

Estructura

Nombre

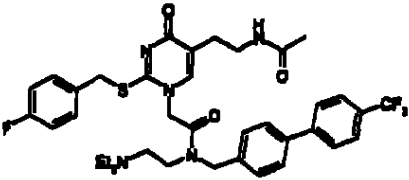
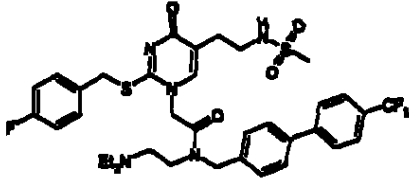
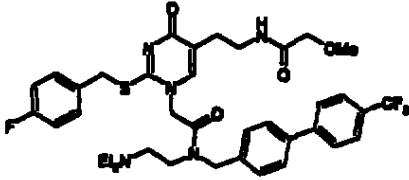
85 Int. B81



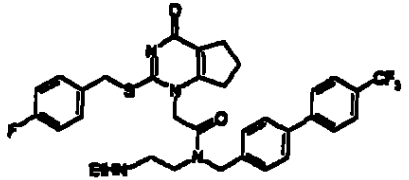
bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-aminoetil)-pirimidin-4-ona

72 ~~71~~

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el método del Ejemplo 7:

Nº	Precursores	Estructura	Nombre
90	Ejemplo 85, anhídrido acético		bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-acetamidoetil)pirimidin-4-ona
91	Ejemplo 85, anhídrido metanosulfónico		bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metanosulfonamidoetil)pirimidin-4-ona
92	Ejemplo 85, cloruro de metoxiacetilo		bitartrato de 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-[2-(metoxiacetamido)etil]pirimidin-4-ona

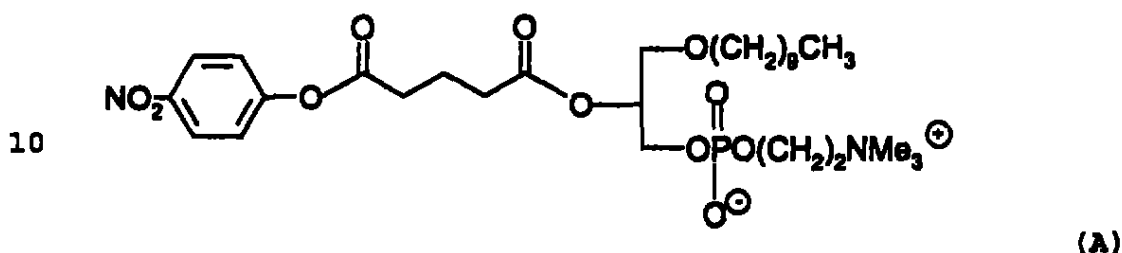
El ejemplo siguiente fue preparado mediante el método del Compuesto Intermedio B60; la sal fue preparada mediante el método del Ejemplo 1:

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
93	Ejemplo 78		bitartrato de 1-{N-[2-(etilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilpirimidin-4-ona

DATOS BIOLÓGICOS

1. Exploración de la inhibición de Lp-PLA₂

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



Los ensayos se llevaron a cabo en placas para titulación de 96 pocillos.

Se purificó hasta homogeneidad Lp-PLA₂ recombinante a partir de células Sf9 infectadas con baculovirus, usando una columna quelante de zinc, cromatografía de afinidad en Blue Sepharose, y una columna de intercambio aniónico. Tras su purificación y ultrafiltración, la enzima fue guardada a 4°C en una concentración de 6 mg/ml. Las placas de ensayo del compuesto o vehículo más tampón fueron ajustadas a un volumen de 170µl usando sistemas automatizados. La reacción fue iniciada mediante la adición de 20 µl de sustrato (A) 10x para obtener una concentración final de sustrato de 20 µM, y 10 µl de enzima diluida para obtener una concentración final de Lp-PLA₂ de 0,2 nM.

Se dejó la mezcla de reacción a 37°C durante 20 minutos y se realizó la medición a 405 nm usando un dispositivo lector de placas con mezclamiento automático. La velocidad de reacción fue medida como velocidad de cambio de absorbancia.

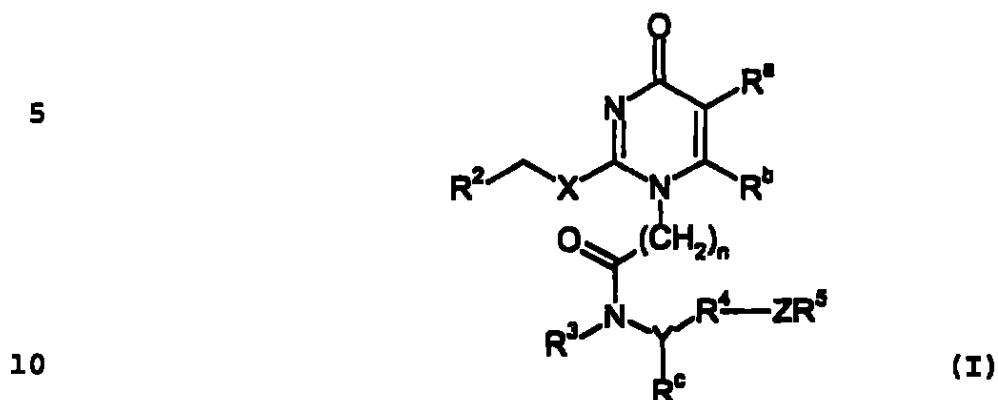
Resultados

Los compuestos descritos en los Ejemplos fueron analizados del modo anteriormente descrito y tenían valores de concentración inhibitoria para el 50 % (IC_{50}) en el intervalo de $< 0,1$ nM a $10 \mu M$.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R^a es hidrógeno, halógeno, alquiloC₍₁₋₃₎, alcoxi-
C₍₁₋₃₎, hidroxialquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎tio, alquiloC₍₁₋₃₎-
15 sulfinilo, aminoalquiloC₍₁₋₃₎, mono- o di-alquiloC₍₁₋₃₎amino-
alquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alcoxi-
C₍₁₋₃₎alquiloC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎sul-
fonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎carboxilo, o alquiloC₍₁₋₃₎-
carboxialquiloC₍₁₋₃₎;

20 R^b es hidrógeno, halógeno, alquiloC₍₁₋₃₎ o hidroxialqui-
loC₍₁₋₃₎, con la condición de que R^a y R^b no sean simultánea-
mente hidrógeno; o

R^a y R^b son conjuntamente (CH₂)_n, en el que n es 3 ó 4,
para formar, con los átomos de carbono del anillo de pirimi-
25 dina a los que están unidos, un anillo carbocíclico fusionado
de 5 ó 6 miembros; o

R^a y R^b junto con los átomos de carbono del anillo de
pirimidina a los que están unidos, forman un anillo benzo o
heteroarílico fusionado que está opcionalmente sustituido con
30 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferen-
tes, seleccionados entre halógeno, alquiloC₍₁₋₄₎, ciano,
alcoxiC₍₁₋₄₎, alquiloC₍₁₋₄₎tio, o de mono- a perfluoro-alqui-
loC₍₁₋₄₎;

R^c es hidrógeno o alquiloC₍₁₋₃₎;

R^2 es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquiloC₍₁₋₁₈₎, alcoxiloC₍₁₋₁₈₎, alquiloC₍₁₋₁₈₎tio, aril-alcoxiloC₍₁₋₁₈₎, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, NR⁶COR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, NR⁶SO₂R⁷, NR⁸R⁹, de mono- a perfluoro-alquiloC₍₁₋₄₎, de mono- a perfluoro-alcoxiloC₍₁₋₄₎ arilo, y aril-alquiloC₍₁₋₄₎;

R^3 es hidrógeno, alquiloC₍₁₋₆₎ que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, OR⁶, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, CONR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, mono- o di-(hidroxialquiloC₍₁₋₆₎)amino y N-hidroxialquiloC₍₁₋₆₎-N-alquiloC₍₁₋₆₎amino; o

R^3 es Het-alquiloC₍₀₋₄₎, en el que Het es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende N y, opcionalmente, O o S, unido a través de un átomo de carbono anular y en el que N puede estar sustituido con COR⁶, COOR⁶, CONR⁸R⁹, o alquiloC₍₁₋₆₎ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, OR⁶, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, CONR⁸R⁹ o NR⁸R⁹;

R^4 es un anillo arílico o heteroarílico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquiloC₍₁₋₁₈₎, alcoxiloC₍₁₋₁₈₎, alquiloC₍₁₋₁₈₎tio, aril-alcoxiloC₍₁₋₁₈₎, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, NR⁶COR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, NR⁶SO₂R⁷, NR⁸R⁹, de mono- a perfluoro-alquiloC₍₁₋₄₎, y de mono- a perfluoro-alcoxiloC₍₁₋₄₎;

R^5 es un anillo arílico o heteroarílico que además está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquiloC₍₁₋₁₈₎ (preferiblemente alquiloC₍₁₋₆₎), alcoxiloC₍₁₋₁₈₎ (preferiblemente alcoxiloC₍₁₋₆₎), alquiloC₍₁₋₁₈₎tio (preferiblemente alquiloC₍₁₋₆₎tio), aril-alcoxiloC₍₁₋₁₈₎ (preferiblemente aril-alcoxiloC₍₁₋₆₎), hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, CONR⁸R⁹, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁸R⁹, NR⁶SO₂R⁷, NR⁸R⁹, de

77-94

mono- a perfluoro-alquiloC₍₁₋₄₎, y de mono- a perfluoro-alco-
xiloC₍₁₋₄₎;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo-
C₍₁₋₂₀₎, tal como, por ejemplo, alquiloC₍₁₋₄₎;

5 R⁸ y R⁹, que pueden ser iguales o diferentes, son selec-
cionados, cada uno, entre hidrógeno y alquiloC₍₁₋₁₂₎; o

R⁸ y R⁹, junto con el nitrógeno al están unidos, forman
un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o
más heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno,
10 nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno
o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, al-
quiloC₍₁₋₄₎, alquilC₍₁₋₄₎CO, arilo, y aralquilo; o

R⁸ y R⁹, que pueden ser iguales o diferentes, son selec-
cionados, cada uno, entre CH₂R¹⁰, CHR¹¹CO₂H o una sal del
15 mismo, en los que:

R¹⁰ es COOH o una sal del mismo, COOR¹², CONR⁶R⁷,
CN, CH₂OH o CH₂OR⁶;

R¹¹ es una cadena lateral de aminoácido, tal como
CH₂OH de serina;

20 R¹² es alquiloC₍₁₋₄₎ o un grupo éster farmacéutica-
mente aceptable e hidrolizable in vivo;

n es un número entero de 1 a 4;

X es O o S;

Y es (CH₂)_p(O)_q en el que p es 1, 2 ó 3 y q es 0, o p es
25 2 ó 3 y q es 1; y

Z es O o un enlace.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1,
en el que R^a incluye cloro, bromo, metilo, etilo, n-propilo,
metoxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metiltio, metilsulfi-
30 nilo, aminoetilo, dimetilaminometilo, acetilaminoetilo,
2-(metoxiacetamido)etilo, mesilaminoetilo, etilcarboxilo,
metanosulfonamidoetilo, (metoxiacetamido)etilo e isopropil-
carboximetilo.

78 77

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en el que R^b es hidrógeno o metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que R^a y R^b , junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico fusionado de 5 miembros o un anillo benzo o heteroarílico fusionado seleccionado entre benzo, pirido y tieno, respectivamente.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que R^c es hidrógeno o metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que X es S.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es CH_2 .

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en el que Z es un enlace directo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en el que R^2 es un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo $C_{(1-6)}$, alcoxilo $C_{(1-6)}$, alquil $C_{(1-6)}$ tio, hidroxilo, halógeno, CN, de mono- a perfluoro-alquilo $C_{(1-4)}$, de mono- a perfluoro-alcoxio $C_{(1-4)}$ arilo, y aril-alquilo $C_{(1-4)}$.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en el que R^3 es alquilo $C_{(1-3)}$ susti-

tuido con un sustituyente seleccionado de NR^8R^9 ; o R^3 es Het-
-alquiloC₍₀₋₂₎ en el que Het es un anillo heterocíclico de 5
a 7 miembros que comprende N y cuyo N puede estar sustituido
con alquiloC₍₁₋₆₎.

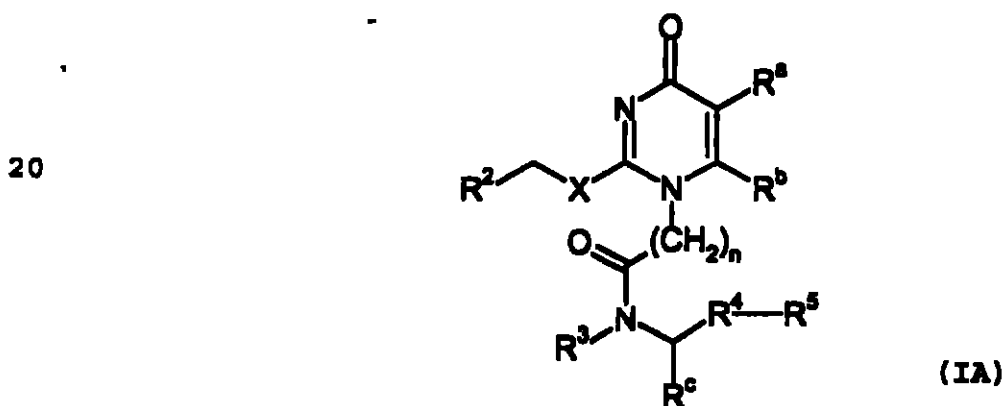
5 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
Reivindicaciones 1 a 12, en el que R^3 es 2-(dietilamino)-
etilo.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
Reivindicaciones 1 a 13, en el que R^4 es fenilo.

10 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
Reivindicaciones 1 a 14, en el que R^5 es fenilo sustituido
con trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
Reivindicaciones 1 a 15, en el que R^4 y R^5 forman conjunta-
15 mente un resto 4-(4-trifluorometilfenil)fenilo.

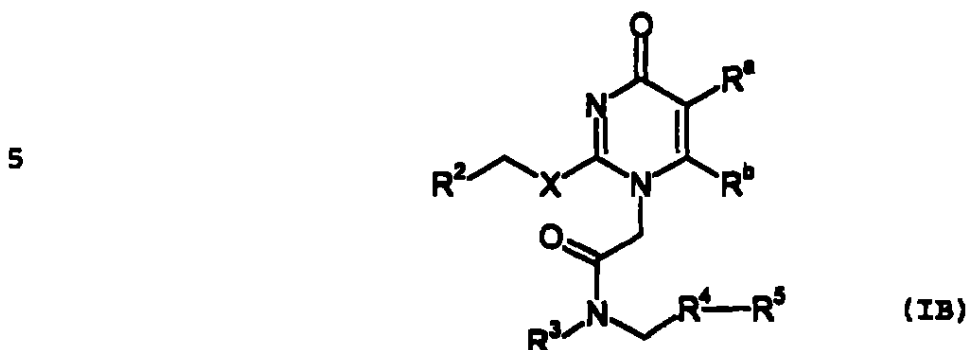
17. Un compuesto de fórmula (IA):



25 en la que:

R^a , R^b , R^c , n , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y X son como se definieron en
la Reivindicación 1.

18. Un compuesto de fórmula (IB):



10 en la que:

R^a y R^b junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos forman un anillo carbocíclico fusionado de 5 miembros;

R^2CH_2X es 4-fluorobenciltio;

15 R^3 es alquiloC₍₁₋₃₎ sustituido con NR^8R^9 ; o

R^3 es Het-alquiloC₍₀₋₂₎ en el que Het es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende N y cuyo N puede estar sustituido con alquiloC₍₁₋₆₎;

R^4 y R^5 forman un resto 4-(4-trifluorometilfenil)fenilo;

20 R^8 y R^9 , que pueden ser iguales o diferentes, son seleccionados, cada uno, entre hidrógeno y alquiloC₍₁₋₆₎; y

X es S.

19. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado entre:

25 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etil-pirimidin-4-ona;

1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etil-
30 pirimidin-4-ona;

1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilen-pirimidin-4-ona;

- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-
-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-tri-
metilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)piri-
5 mid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-
-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-metil-N-[2-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-
-(4-fluorobencil)tio-5-(2-aminoetil)pirimidin-4-ona;
- 1-{N-metil-N-[2-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-
10 -(4-fluorobencil)tio-5-(2-acetamidoetil)pirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-clorofenil)bencil]amino-
carbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(dimetilaminometil)-
pirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]amino-
15 carbonilmetil)}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-ona;
- 1-{N-metil-N-[2-(4-trifluorometilfenil)-pirid-5-ilmetil]-
aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimidin-4-
-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)ben-
20 cil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpirimi-
din-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pi-
rid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-me-
tilpirimidin-4-ona;
- 25 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-clorofenil)pirimid-5-il-
metil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metil-
pirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)piri-
mid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-me-
30 tilpirimidin-4-ona;
- (±)-1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-(1-[4-(4-clorofenil)fenil]-
etil)aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilpiri-
midin-4-ona;

- 1-{N-[2-(1-piperidino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)-
bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metil-
pirimidin-4-ona;
- 1-{N-metil-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocar-
5 bonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]amino-
carbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona;
- 1-{N-metil-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]amino-
carbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona;
- 10 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-clorofenil)pirimid-5-il-
metil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etil-
pirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pi-
rimid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-
- 15 -etilpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]amino-
carbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-propilpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)ben-
cila]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-propil-
- 20 pirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)ben-
cila]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etoxicarbo-
nilmetilpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)ben-
25 cila]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-isopropoxi-
carbonilmetilpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]amino-
carbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-hidroximetilpiri-
midin-4-ona;
- 30 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)ben-
cila]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-hidroximetil-
pirimidin-4-ona;
- 1-{N-metil-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-
-(4-fluorobencil)tio-5-(2-hidroxietil)pirimidin-4-ona;

83 52

- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-hidroxietil)-pirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-hidroxietil)pirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-hidroxietil)pirimidin-4-ona;
- 10 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-dimetilpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 15 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-tetrametilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-tetrametilenpirimidin-4-ona;
- 20 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-tetrametilenpirimidin-4-ona;
- 25 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-cloropirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-cloropirimidin-4-ona;
- 30 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-cloropirimidin-4-ona;

84 53

- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-bromopirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-clorofenil)bencil]amino-
5 carbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-bromopirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metoxipirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-
10 -5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metoxipirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etoxipirimidin-4-ona;
- 15 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etoxipirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metil-
20 tiopirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metiltiopirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilsulf-
25 nilpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-metilsulf-
nilpirimidin-4-ona;
- 30 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(2,3-difluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;

85 44

- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(3,4-difluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(2,3,4-trifluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(2-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 10 1-{N-metil-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(1-piperidino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 15 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[3-(4-trifluorometilfenoksi)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenoksi)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 20 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometil-bifenil-4-il)propil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometil-bifenil-4-il)propil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona;
- 25 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometil-bifenil-4-iloksi)etil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-etilpirimidin-4-ona;
- 30 1-{N-(1-etil-piperidin-4-il)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)-bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;

86 15

- 1-{N-(2-etilamino-2-metilpropil)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-(2-terc-butilamino-etil)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)-
5 bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- N-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4H-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]-N-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 10 N-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il]-N-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- éster terc-butílico del ácido etil-{2-[[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il]-etano-
15 il]-{4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-amino]-etil}carbámico;
- 1-{N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 20 1-{N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-
25 -5,6-trimetilenpirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-aminoetil)pirimidin-4-ona;
- 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-acetamidoetil)pirimidin-4-ona;
- 30 1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)bencil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-(2-metanosulfonamidoetil)pirimidin-4-ona;

1-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)ben-
cil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5-[2-(metoxi-
acetamido)etil]pirimidin-4-ona; y

1-{N-[2-(etilamino)etil]-N-[4-(4-trifluorometilfenil)ben-
5 cil]aminocarbonilmetil}-2-(4-fluorobencil)tio-5,6-trimeti-
lenpirimidin-4-ona; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20. Una composición farmacéutica que comprende un
compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1,
10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la
Reivindicación 1, para uso en terapia.

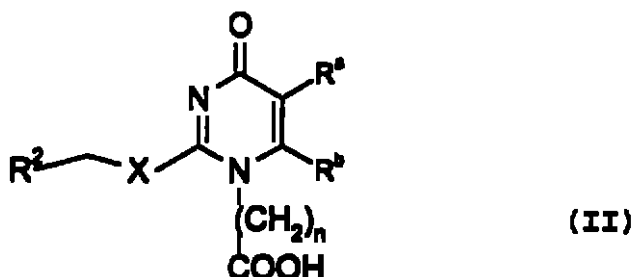
22. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo
con la Reivindicación 1, para la fabricación de un medicamen-
15 to para la prevención primaria y secundaria de procesos coro-
narios agudos.

23. Un uso de acuerdo con la Reivindicación 22, en
el que el proceso coronario es causado por aterosclerosis.

24. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo
20 con la Reivindicación 1, para la fabricación de un medicamen-
to para tratar un estado morbosos asociado con la actividad de
la enzima Lp-PLA₂.

25. Un procedimiento para preparar un compuesto de
fórmula (I) como el definido en la Reivindicación 1, procedi-
25 miento que comprende:

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



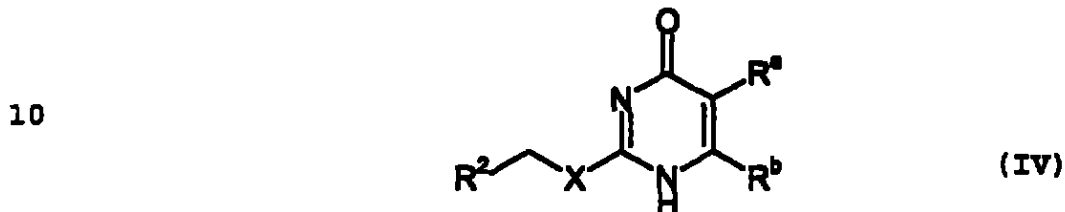
en la que X, n, R^a, R^b y R² son como se definieron anteriormente,

con un compuesto de fórmula (III):



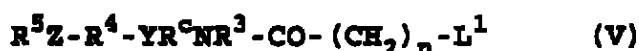
5 en la que R^c, R³, R⁴, R⁵, Y, y Z son como se definieron anteriormente, bajo unas condiciones para formar amidas;

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



en la que X, R^a, R^b y R² son como se definieron anteriormente,

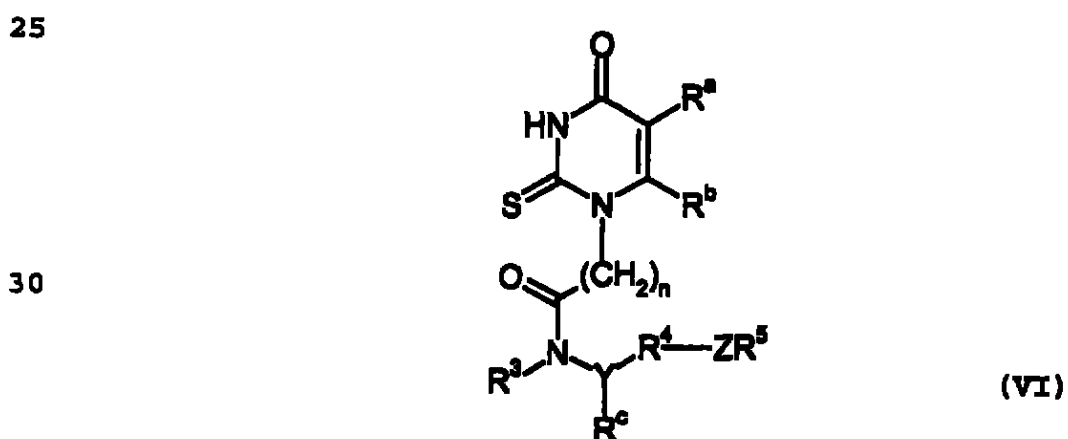
15 con un compuesto de fórmula (V):



en al que n, R³, R⁴, R⁵, R^c, Y, y Z son como se definieron anteriormente, y L¹ es un grupo lábil tal como halógeno, tal como, por ejemplo, bromo o yodo, o triflato,

20 en presencia de una base tal como una amina secundaria o terciaria, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano;

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



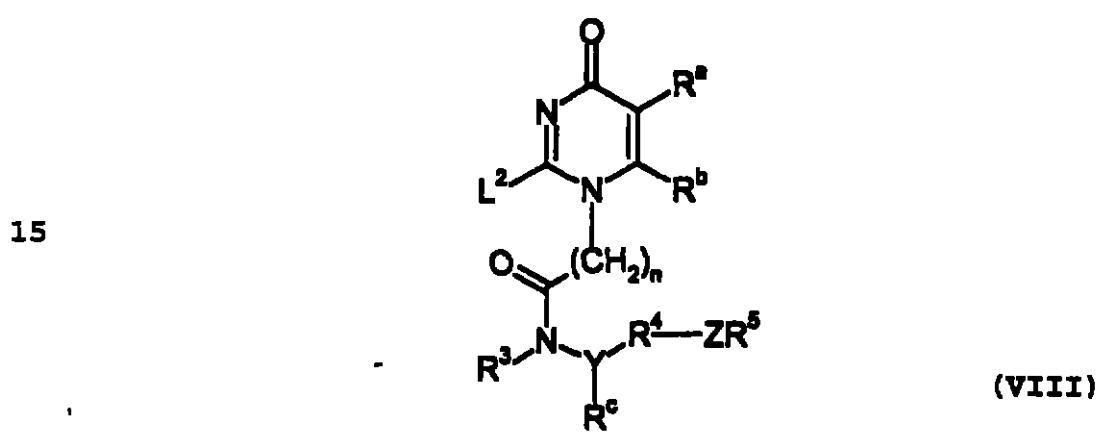
89 4

en la que n, R^a, R^b, R^c, R³, R⁴, R⁵, Y, y Z son como se definieron anteriormente,
con un compuesto de fórmula (VII):



5 en la que R² y L¹ son como se definieron anteriormente,
en presencia de una base tal como una amina secundaria o terciaria, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano;

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



20 en la que n, R^a, R^b, R^c, R³, R⁴, R⁵, Y, y Z son como se definieron anteriormente, y L² es un grupo lábil tal como halógeno o alquiltio, por ejemplo, metiltio, con un compuesto de fórmula (IX):



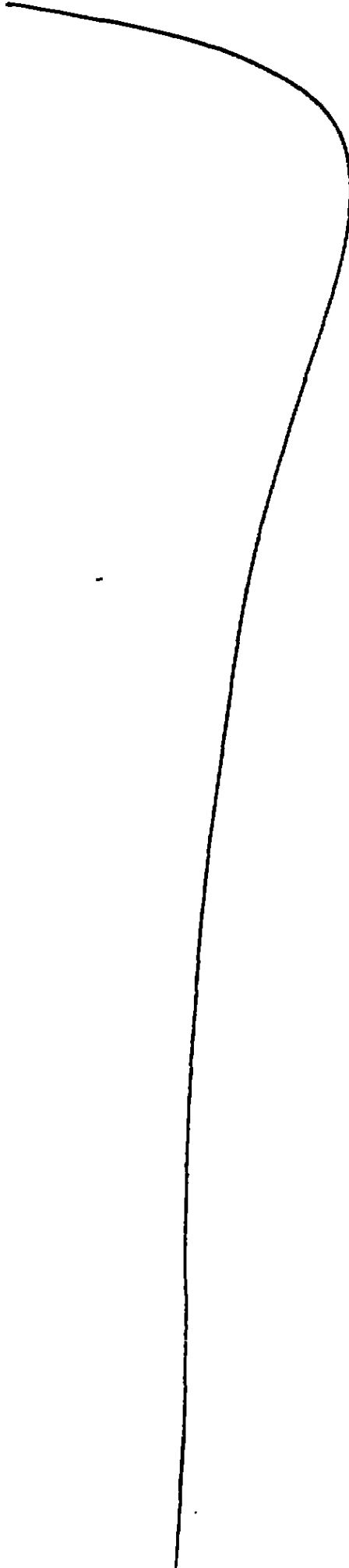
25 en la que R² es como se definió anteriormente,
en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte tal como piridina; o

(e) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) mediante una modificación de grupos funcionales usando métodos bien conocidos por los expertos en la
30 técnica, tales como, por ejemplo, la conversión de un compuesto de fórmula (I) en que R^a es aminoalquilo en un com-

90 89

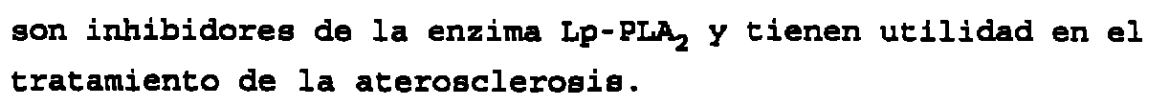
- 85 -

puesto de fórmula (I) en que R^a es alquilcarbonilaminoalquilo por reacción con un agente acilante, tal como, por ejemplo, anhídrido acético.



5

10



Se retiraron folios 91 y 92
Tarjetas ~~A~~ 26-03-01.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

92 0

(21) No. SOLICITUD: 01-11957

(51) INT. CL.: A61K 31/7068

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 15-02-01

(71) SOLICITANTE:
SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

(30) PRIORIDAD: SI

(31) No. DE SOLICITUD: GB 0003636.8
GB 0101437.2

(72) INVENTORES:
Deidre Mary Bernadette HICKEY-Robert John IFE-Colin Andrew
LEACH-Ivan Leo PINTO-Stephen Allan SMITH-Sтивен James STANWAY

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: Feb.16/2000-En.19/2001

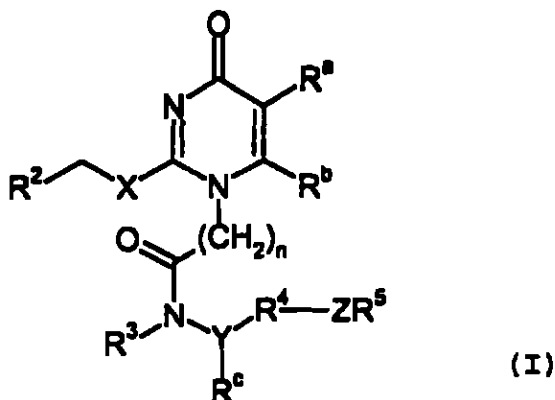
(33) PAÍS: INGLESA

(74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(64) TÍTULO: COMPUESTOS NOVEDOSOS

(57) RESUMEN:

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R^a es hidrógeno, halógeno, alquiloC₍₁₋₃₎, alcoxi-
C₍₁₋₃₎, hidroxialquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎tio, alquiloC₍₁₋₃₎-
sulfinilo, aminoalquiloC₍₁₋₃₎, mono- o di-alquiloC₍₁₋₃₎amino-
alquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alcoxi-
C₍₁₋₃₎alquiloC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎sul-
fonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquiloC₍₁₋₃₎carboxilo, o alquiloC₍₁₋₃₎-
carboxialquiloC₍₁₋₃₎;

R^b es hidrógeno, halógeno, alquiloC₍₁₋₃₎ o hidroxialqui-
loC₍₁₋₃₎, con la condición de que R^a y R^b no sean simultánea-
mente hidrógeno; o

R^a y R^b son conjuntamente (CH₂)_n, en el que n es 3 ó 4,
para formar, con los átomos de carbono del anillo de pirimi-
dina a los que están unidos, un anillo carbocíclico fusionado
de 5 ó 6 miembros; o

R^a y R^b , junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina a los que están unidos, forman un anillo benzo o heteroarílico fusionado que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquiloC₍₁₋₄₎, ciano, alcoxiC₍₁₋₄₎, alquilC₍₁₋₄₎tio, o de mono- a perfluoro-alquiloC₍₁₋₄₎;

R^c es hidrógeno o alquiloC₍₁₋₃₎;

R^2 es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquiloC₍₁₋₁₈₎, alcoxiC₍₁₋₁₈₎, alquilC₍₁₋₁₈₎tio, aril-alcoxiC₍₁₋₁₈₎, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, NR⁶COR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, NR⁶SO₂R⁷, NR⁸R⁹, de mono- a perfluoro-alquiloC₍₁₋₄₎, de mono- a perfluoro-alcoxiC₍₁₋₄₎arilo, y aril-alquiloC₍₁₋₄₎;

R^3 es hidrógeno, alquiloC₍₁₋₆₎ que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, OR⁶, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, CONR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, mono- o di-(hidroxialquilC₍₁₋₆₎)amino y N-hidroxialquilC₍₁₋₆₎-N-alquilC₍₁₋₆₎amino; o

R^3 es Het-alquiloC₍₀₋₄₎, en el que Het es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende N y, opcionalmente, O o S, unido a través de un átomo de carbono anular y en el que N puede estar sustituido con COR⁶, COOR⁶, CONR⁸R⁹, o alquiloC₍₁₋₆₎ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, OR⁶, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, CONR⁸R⁹ o NR⁸R⁹;

R^4 es un anillo arílico o heteroarílico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquiloC₍₁₋₁₈₎, alcoxiC₍₁₋₁₈₎, alquilC₍₁₋₁₈₎tio, aril-alcoxiC₍₁₋₁₈₎, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, NR⁶COR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, NR⁶SO₂R⁷, NR⁸R⁹, de mono- a perfluoro-alquiloC₍₁₋₄₎, y de mono- a perfluoro-alcoxiC₍₁₋₄₎;

R^5 es un anillo arílico o heteroarílico que además está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquiloC₍₁₋₁₈₎ (preferiblemente alquiloC₍₁₋₆₎), alcoxiC₍₁₋₁₈₎ (preferiblemente alcoxiC₍₁₋₆₎), alquilC₍₁₋₁₈₎tio (preferiblemente alquilC₍₁₋₆₎tio), aril-alcoxiC₍₁₋₁₈₎ (preferiblemente aril-alcoxiC₍₁₋₆₎), hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxilo, COOR⁶, CONR⁸R⁹, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁸R⁹, NR⁶SO₂R⁷, NR⁸R⁹, de

44 65

mono- a perfluoro-alquiloC₍₁₋₄₎, y de mono- a perfluoro-alco-
xiloC₍₁₋₄₎;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo-
C₍₁₋₂₀₎, tal como, por ejemplo, alquiloC₍₁₋₄₎;

R⁸ y R⁹, que pueden ser iguales o diferentes, son selec-
cionados, cada uno, entre hidrógeno y alquiloC₍₁₋₁₂₎; o

R⁸ y R⁹, junto con el nitrógeno al están unidos, forman
un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o
más heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno,
nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno
o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, al-
quiloC₍₁₋₄₎, alquilC₍₁₋₄₎CO, arilo, y aralquilo; o

R⁸ y R⁹, que pueden ser iguales o diferentes, son selec-
cionados, cada uno, entre CH₂R¹⁰, CHR¹¹CO₂H o una sal del
mismo, en los que:

R¹⁰ es COOH o una sal del mismo, COOR¹², CONR⁶R⁷,
CN, CH₂OH o CH₂OR⁶;

R¹¹ es una cadena lateral de aminoácido, tal como
CH₂OH de serina;

R¹² es alquiloC₍₁₋₄₎ o un grupo éster farmacéutica-
mente aceptable e hidrolizable in vivo;

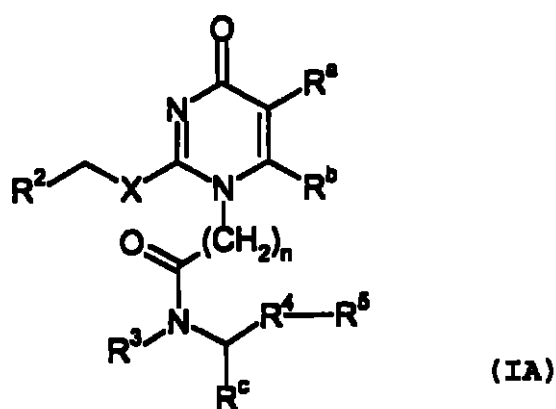
n es un número entero de 1 a 4;

X es O o S;

Y es (CH₂)_p(O)_q en el que p es 1, 2 ó 3 y q es 0, o p es
2 ó 3 y q es 1; y

Z es O o un enlace.

17. Un compuesto de fórmula (IA):



en la que:

R^a, R^b, R^c, n, R², R³, R⁴, R⁵, y X son como se definieron en
la Reivindicación 1.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

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

2020
Bogotá, D.C.

97 98

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

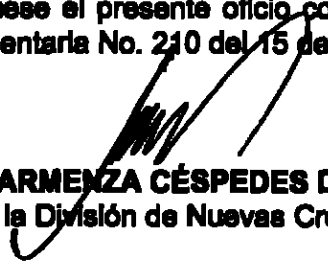
REFERENCIA:	Radicación No.	01-11957
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1026
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe modificar el título, ya que debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones.
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en el petitorio no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe allegarse el comprobante de pago por la tasa establecida para la reivindicación de prioridad. En este caso debe presentarse el comprobante de pago de dos (2) solicitudes reivindicadas, habiéndose presentado sólo uno.
- Finalmente, debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 ABR. 2021.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

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