

Q.F.



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATE NTE DE INVENCIÓN



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-18320

TITULO SINTESIS SELECTIVAS DE PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS CON CF3

CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 239/42, 239/49, A61K 31/51, A61P 25/00

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E U A

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTA, Febrero 23 de 2006

P2006/000020

(24)

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05-04-2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: (1) JOHN CHARLES KATH, (2) DANIEL TYLER RICHTER,
(3) MICHAEL JOSEPH LUZZIO.Dirección: (1, 2, 3) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados
Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: (1, 2, 3) ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002744Fecha Agosto 24, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/023780Fecha Marzo 17, 2005

6

Título (54) SINTESIS SELECTIVAS DE PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS CON CF3Clasificación Internacional (51) C07D 239/42, 239/44, A61K 31/51, A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 5, 2003

(31) Número de Solicitud

60/500.733

9

Comprobante de pago No. 06-12.431Fecha Febrero 15, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

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 12 x 12.

☐

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Firma]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06018380 00000000 Folios: 35
Fecha (CMD): 2006-02-23 18:00:26
Tramite : 011 PCT-POTENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 12,431
FECHA : FEBRERO 15 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45836728	15/02/2006	4,357,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00 /
	TOTAL :	\$ 463,000.00 /

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian

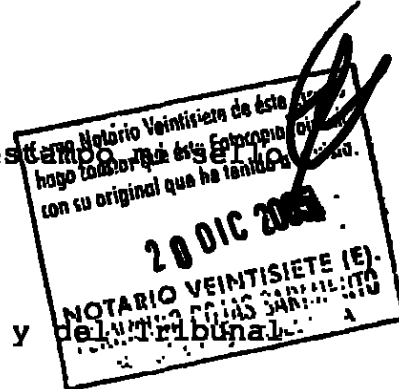

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 322
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 27/2 11/2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y es
oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y
Supremo del Estado de Nueva York.



SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. B. - 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / (INGLES - ESPAÑOL)
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

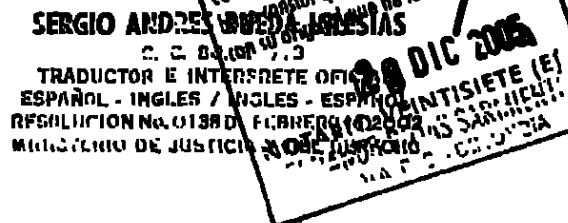
8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

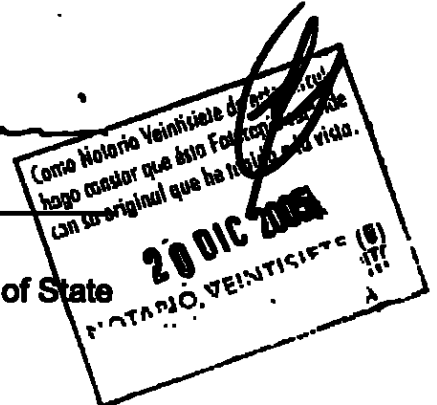
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahín
Zayra Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendez
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo
Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,
PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

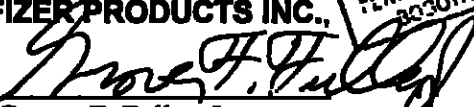
domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio y en las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

By: 
Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA



State of New York
County of New York, } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

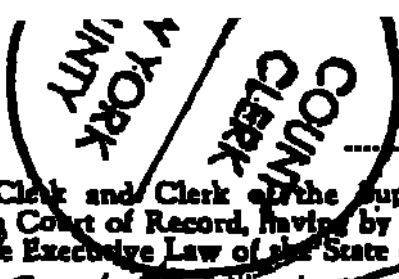
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature as filed in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand

FEE PAID \$3.00

APR 22 2005

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



467518

Form 1

RECEIVED
NOTARY PUBLIC'S OFFICE
5030TA 2005-04-22

10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.



NOTARY PUBLIC (Signature):

Sharon E. Kilham

SHARON E. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 01K6116321
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
NOTARIAL PUBLIC
Sharon E. Kilham
Notary Public
Nov. 2005

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **SINTESIS SELECTIVA DE PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS DE CF3** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) John Charles KATH, 21 de diciembre de 2005 - Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - John Charles KATH

(Fdo) Daniel Tyler RICHTER, 21 de diciembre de 2005- Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Daniel Tyler RICHTER

(Fdo) Michael Joseph Luzzio, 21 de diciembre de 2005- Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Michael Joseph Luzzio

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 10/ene/06

Distrito de Columbia: SS

Suscrito y jurado ante mí, el 10 de enero de 2006.

(Fdo.) Valerie J. Wells, Notario Público de Distrito de Columbia Capital, cuyo cargo vence el 31 de julio de 2007, según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

✓
12

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Valerie J. Wells
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Valerie J. Wells Notario Público del Distrito de
Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 10 de enero de 2006
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 150706
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood



Apostille

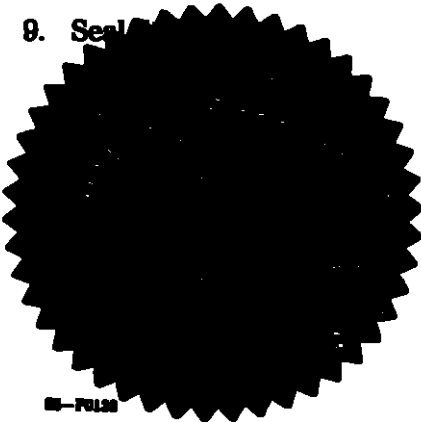
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by VALERIE J. WELLS
3. acting in the capacity of ~~NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT~~
OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of VALERIE J. WELLS, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 10th day of JANUARY 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 150706

9. Seal



88-70120

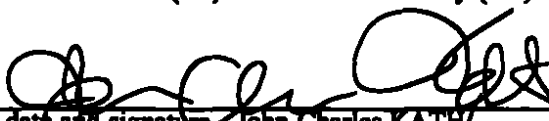
10. Signature

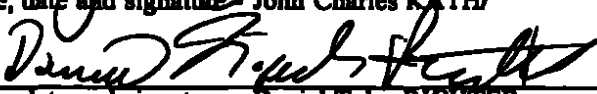
Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in SELECTIVE SYNTHESIS OF CF₃-SUBSTITUTED PYRIMIDINES so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this


Place, date and signature - John Charles KATH


Place, date and signature - Daniel Tyler RICHTER


Place, date and signature - Michael Joseph LOZZIO



PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2004/0027

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

RECEIVED

MAR 23 2005

To:
FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

MOPS IP GLBL SRVS

Date of mailing (day/month/year)
17 March 2005 (17.03.2005)Applicant's or agent's file reference
PC25775A

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/IB2004/002744International filing date (day/month/year)
24 August 2004 (24.08.2004)Priority date (day/month/year)
05 September 2003 (05.09.2003)

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

copy of the international application as published by the International Bureau on 17 March 2005 (17.03.2005) under
No. WO 2005/023780copy of international application as republished by the International Bureau on under
No. WOFor an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gabriele Bähr

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Facsimile No.+41 22 338 70 60

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023780 A1

(51) International Patent Classification: C07D 239/42

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/002744

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 24 August 2004 (24.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/500,733 / 5 September 2003 (05.09.2003) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KATH, John, Charles [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). RICHTER, Daniel, Tyler [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). LUZZIO, Michael, Joseph [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

Published:

— with international search report

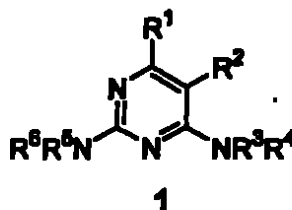
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SELECTIVE SYNTHESIS OF CF3-SUBSTITUTED PYRIMIDINES

(57) Abstract: The present invention relates to a method of making a compound of the formula (I), wherein X^1 , X^2 and R^3 - R^4 are as defined herein. The method includes reacting a compound of the formula (II) with an amine of formula (III) (HNR^3R^4) in the presence of a Lewis Acid and a non-nucleophilic base. The 2,4-diamino pyrimidine moiety is a common component in a variety of biologically active drug-like molecules and pyrimidine derivatives have been found to be useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals.

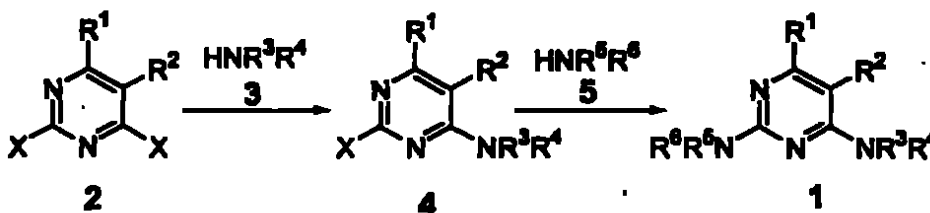
SELECTIVE SYNTHESIS OF CF₃-SUBSTITUTED PYRIMIDINES

Background of the Invention



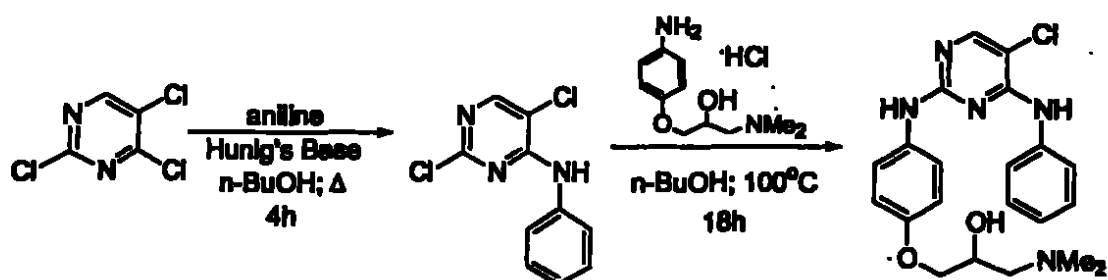
The 2,4-diamino pyrimidine moiety (1) is a common component in a variety of biologically active drug-like molecules. Pyrimidine derivatives have been found to be useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. These moieties are commonly synthesized starting with pyrimidine intermediate 2 (where "X" is a leaving group; most commonly a halogen) and an equivalent of amine 3, HNR^3R^4 (see Scheme 1 below). For the vast majority of reactions involving pyrimidines of formula 2 and amines of formula 3, it is well known that this first amine addition occurs preferentially (or exclusively) at the more reactive pyrimidine 4-position (*Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, Volume 52, Wiley, New York 1994, p.371.) to provide intermediate 4. The primary factors that influence the selectivity of this initial amine addition are the stereoelectronic effects associated with substituents present in both pyrimidine 2 and amine 3 and to a lesser extent the reaction solvent. Subsequent heating of 4 with a second amine (5) provides the desired 2,4-diaminopyrimidine 1.

SCHEME 1



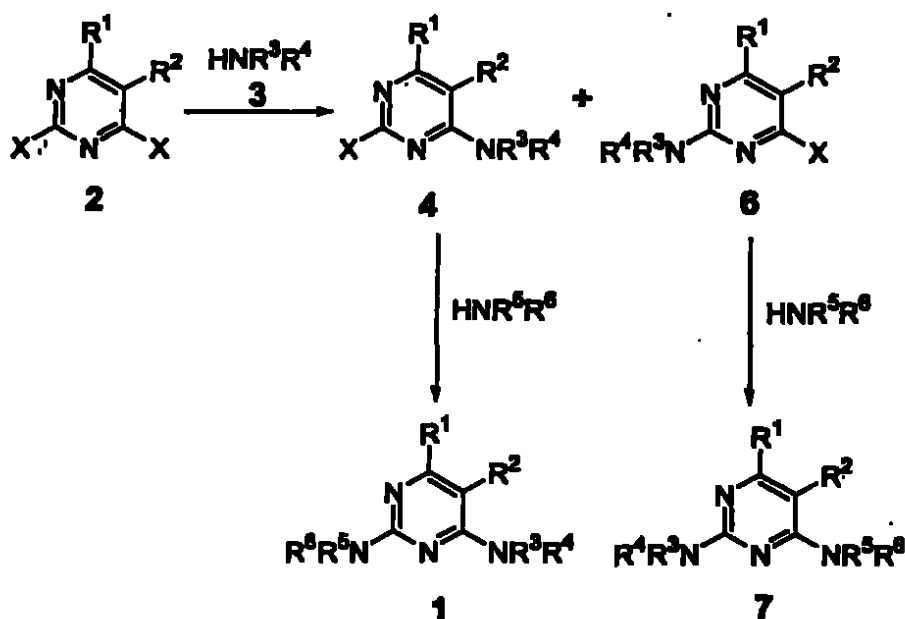
A representative example of the aforementioned chemistry can be found in WO00391901 and is highlighted in Scheme 2. Other examples utilizing this general synthetic scheme include Montebugno et al. Tetrahedron 2002, (58), p. 2147. *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, Volume 52, Wiley, New York 1994, pp. 371-417. Selective amine addition to 2,4-dichloro-5-carboxamidopyrimidines is described in WO 02/04429. Selective amine additions to 2,4-dichloro-5-halopyrimidines are described in WO 01/65655.

SCHEME 2



While there are a number of general examples where specific pyrimidines (2), amines (3) or reaction conditions provide non-selective mixtures of the 2-chloro-4-amino-pyrimidine (4) and the isomeric 2-amino-4-chloro-pyrimidine (6) (Scheme 3), these reactions are of limited utility not only due to their lack of selectivity (and its impact on overall yield) but also because separation of the resulting isomers is generally extremely difficult. Preparative HPLC is generally required as a means to individually isolate the pure isomers (4 and 6), which can then be transformed further into compounds such as 1 or its isomer 7 respectively.

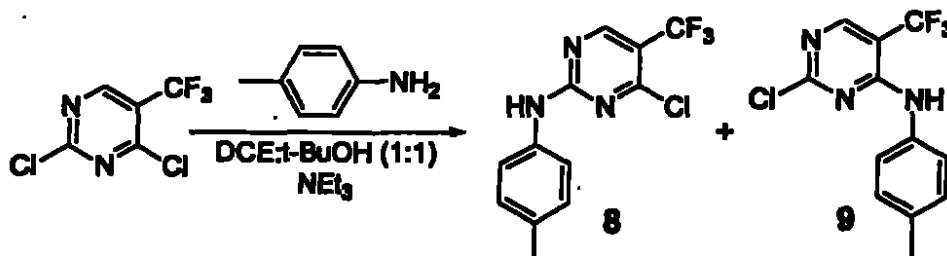
SCHEME 3



An example of such a reaction that provides mixtures of isomers is the addition of 4-methyl-aniline to 2,4-dichloro-5-trifluoromethylpyrimidine (Scheme 4). This electron deficient pyrimidine has a slight preference for amine addition to the pyrimidine 2-position. HPLC analysis of the crude reaction mixture shows a 1.4 to 1 mixture of (4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-p-tolyl-amine (8) and (2-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-p-tolyl-amine (9). Other examples of non-selective amine addition to 2,4 di-halogenopyrimidines are described in *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, Volume 52, Wiley, New York 1994, pp. 371-417. Luo et. al. *Tetrahedron Lett.* 2002, (43) p. 5739. Yoshida et. al. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic*

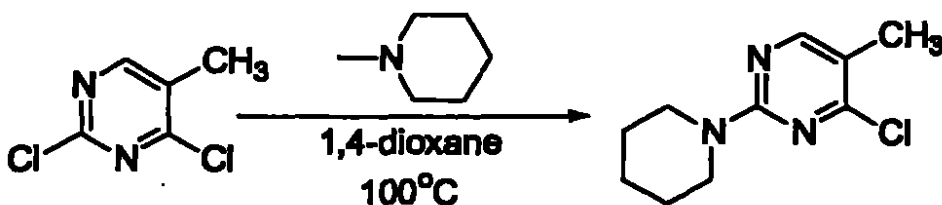
Chemistry, 1992 (7) p. 919. EP 647639 describes additions of piperidines to 2,4-dichloropyrimidine.

SCHEME 4



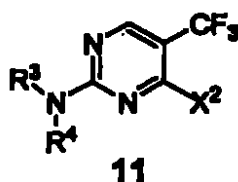
In contrast to the reactions described above, there are only a few very specific examples where an amine (3) is added to a pyrimidine of formula 2 in a selective manner to provide preferentially the 2-amino-4-chloro-pyrimidine 6. The most notable example of this type of reaction is the addition of N-methyl piperidine to 2,4-dichloro-5-methyl pyrimidine to provide 4-chloro-5-methyl-2-piperidinopyrimidine (Scheme 5) found in Yoshida et. al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry*, 1992 (7) p.919. In this case, the steric effect of the 5-methyl substituent on the pyrimidine coupled with the fact that the amine nucleophile is a tertiary (rather than a primary or secondary) amine provides for selective addition of piperidine to the pyrimidine 2-position.

SCHEME 5



Summary of the Invention

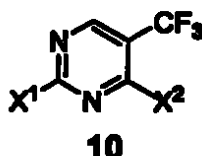
It has been surprisingly found that by adding a Lewis acid to the reaction medium, one can selectively add an amine functionality to the C-2 position of a CF₃ substituted-pyrimidine ring. Thus, the present invention relates to a process of making a compound of the formula 11



wherein X² is a leaving group such as a halide, arylsulfonate, alkylsulfonate, perfluoroalkylsulfonate, arylsulfinates or alkylsulfinates; and

R^3 and R^4 are substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, an aromatic group and an aliphatic group; or taken together $-NR^3R^4$ can form a 4-11 membered aromatic or aliphatic ring;

wherein the process comprises reacting a compound of formula 10



5

with an amine of formula 3 (HNR^3R^4) in the presence of a Lewis Acid and a non-nucleophilic base to form a compound of formula 11, wherein X^1 is a leaving group such as a halide, arylsulfonate, alkylsulfonate, perfluoroalkylsulfonate, arylsulfinates or alkylsulfinates.

10 In a preferred embodiment, amine 3 is an aromatic amine and 0.25-10 equivalents of Lewis Acid are used relative to the amount of pyrimidine 10, and preferably 0.5-3.0 equivalents of Lewis Acid are used relative to pyrimidine 10.

In an alternative preferred embodiment, amine 3 is an aliphatic amine and 0.5-10 equivalents of Lewis Acid are used relative to the amount of pyrimidine 10, and preferably 1-4 equivalents of Lewis Acid are used relative to pyrimidine 10.

15 In a further preferred embodiment, X^1 and X^2 are the same or different and are each independently halides and the Lewis Acid is a salt of zinc or magnesium.

In the most preferred embodiment, X^1 and X^2 are chloride and the Lewis Acid is zinc chloride

20 The compounds prepared by the method of the present invention include all stereoisomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers of compounds of the formula 11 (e.g., R and S enantiomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers.

25 The compounds and salts prepared by the method of the present invention can exist in several tautomeric forms, including the enol and imine form, and the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof. The preparation of all such tautomeric forms is included within the scope of the present invention. Tautomers exist as mixtures of a tautomeric set in solution. In solid form, usually one tautomer predominates. Even though the preparation of one tautomer may be described, the present invention encompasses the preparation of all tautomers of the present compounds.

30 The present invention also includes the preparation of atropisomers of the present invention. Atropisomers refer to compounds of formula 11 that can be separated into rotationally restricted isomers.

35 The compounds prepared by the method of the invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof and the present invention contemplates the preparation of such compounds.

As used herein the term "aromatic", and specifically, an "aromatic group" refers to an aryl or heteroaryl radical as defined herein.

Further, an "aromatic amine" or "aromatic amine radical" refers to any amine or amine radical bound to at least one sp^2 carbon atom that is part of an aryl or heteroaryl group. An amine or amine radical will be referred to as an aromatic amine or radical even if the amine nitrogen is bound to a hydrogen or an sp^3 carbon atom, in addition to the one sp^2 carbon atom. Thus, for example, $-HN(C_6-C_{10})aryl$ and $-N((C_1-C_6)alkyl)(C_6-C_{10})aryl$ each refer to aromatic amine radicals as defined herein, despite the fact that each amine nitrogen is attached to non-aromatic substituents.

The term "aryl" refers to aromatic radicals such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl and the like. An "aryl" group may be optionally substituted with 1-3 suitable substituents, as defined herein. "Aryl" also refers to a phenyl radical fused to a non-aromatic heterocycle. Examples of such groups include but are not limited to 2-oxo-indoliny, chromanyl, indoliny and 2-oxo-3,4-dihydroquinoliny optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to an aromatic heterocyclic group usually with one heteroatom selected from O, S and N in the ring, wherein the aromatic heterocyclic group may be substituted by up to three suitable substituents as defined herein. In addition to said one heteroatom, the aromatic heterocyclic group may optionally have up to four N atoms in the ring. Examples of heteroaryl groups include but are not limited to pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl), quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents. Alternatively, any ring carbon, $-CH-$, of the aforementioned heteroaryl group, may be replaced by a group selected from $-C=O$ or $-SO_2$. "Heteroaryl" also refers to one of the aforementioned heteroaryl groups fused to a non-aromatic heterocycle. Examples of such groups include but are not limited to 1,3-Dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one, 3,4-Dihydro-1H-[1,8]naphthyridin-2-one, 1,3-Dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridine and 3,4-Dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine.

"Aliphatic group" refers to an alkyl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl radical, as defined herein. Aliphatic groups may be substituted with up to three suitable substituents as defined herein.

As used herein, the term "aliphatic amine" or "aliphatic amino radical" refers to any amine or amine radical in which the amine or radical nitrogen atom is bound to an sp^3 carbon that is part of an alkyl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl group. Aliphatic amine groups may be substituted with up to three suitable substituents as defined herein.

The term "alkyl" refers to C_1 - C_{10} linear or branched alkyl groups (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl etc.) optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined herein.

5 The term "cycloalkyl" or "cyclyl" refers to C_3 - C_{12} mono, bicyclic or tricyclic carbocyclic ring (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclopentanylyl, cyclohexanylyl, bicyclo[2.2.1]heptanylyl, bicyclo[3.2.1]octanylyl and bicyclo[5.2.0]nonanylyl, etc.) that is optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined herein. Bicyclic or tricyclic species may be fused, bridged or spirocyclic. Thus, examples of "cycloalkyl" or "cyclyl" groups, as defined herein, include, but are not limited to
10 cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclohexanylyl, bicyclo[2.2.1]heptanylyl, bicyclo[3.2.1]octanylyl, bicyclo[3.1.0]hexyl and spiro[2.4]heptyl.

The term "heterocycloalkyl" or "heterocyclyl" or "heterocycle" refers to a mono, bicyclic or tricyclic group containing 3 to 9 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms selected from -N-, -NR-, -O-, -S-, -SO or -SO₂, wherein the cyclic radical is optionally substituted by 1 to
15 3 suitable substituents as defined herein. Bicyclic or tricyclic species may be fused, bridged or spirocyclic. Examples of such groups include but are not limited to azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, quinuclidinyl, 5-aza-spiro[2.4]heptyl and 3-aza-bicyclo[3.1.0]hexyl.

As used herein, the term "halogen" includes fluoro, chloro, bromo or iodo or fluoride,
20 chloride, bromide or iodide.

As used herein, the term "carbonyl" or "(C=O)" (as used in phrases such as alkylcarbonyl, alkyl-(C=O)- or alkoxy carbonyl) refers to the joiner of the >C=O moiety to a second moiety such as an alkyl or amino group (i.e. an amido group).

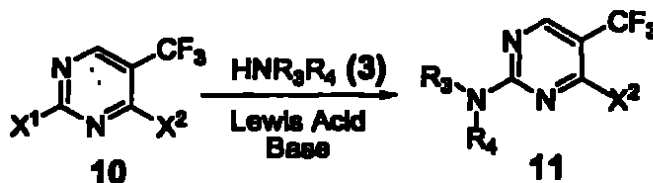
When -NR^aR^a or -NR^bR^b taken together form a cyclic amine, said amine can be a
25 mono, bicyclic or tricyclic ring comprising 3 to 9 carbon atoms and 0 to 3 heteroatoms selected from -N-, -O-, -S-, -SO or -SO₂ (excluding the nitrogen atom in -NR^aR^a or -NR^bR^b). The cyclic amine may be optionally substituted with 1 to 3 suitable substituents as defined herein. Bicyclic or tricyclic species may be fused bridged or spirocyclic. Examples of such cyclic amines include but are not limited to morpholine, azetidine, piperazine, piperidine,
30 pyrrolidine, indoline, thiomorpholine.

A "suitable substituent" is intended to mean a chemically and pharmaceutically acceptable functional group. Such suitable substituents for the aforementioned aryl, heteroaryl, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl groups may be routinely described by those skilled in the art. Illustrative examples of said suitable substituents include, but are not limited to
35 hydrogen, halo groups, perfluoroalkyl groups, perfluoroalkoxy groups, alkyl groups, alkenyl groups, alkynyl groups, hydroxy groups, oxo groups, alkylthio groups, arylthio groups, alkylsulfonyl groups, arylsulfonyl groups, heteroarylsulfonyl groups, alkylsulfonate groups,

arylsulfonate groups, perfluoroalkylsulfonate groups, alkoxy groups, aryl or heteroaryl groups, cycloalkyl or heterocycloalkyl groups, aryloxy or heteroaryloxy groups, aralkyl or heteroaralkyl groups, aralkoxy or heteroaralkoxy groups, HO-(C=O)- groups, amino groups, alkyl- and dialkylamino groups, carbamoyl groups, alkylcarbonyl groups, alkoxy carbonyl groups, alkylaminocarbonyl groups, dialkylamino carbonyl groups, sulfonamido groups, alkylsulfonamido groups, dialkylsulfonamido groups, amido groups, N-acyl groups, arylcarbonyl groups, aryloxy carbonyl groups and the like. Methylene groups may also be substituted for a carbonyl (C=O) group. Those skilled in the art will appreciate that many substituents can be substituted by additional substituents.

"Embodiment" as used herein refers to specific groupings of compounds or uses into discrete subgenera. Such subgenera may be cognizable according to one particular substituent such as a specific R³ or R⁴ group. Other subgenera are cognizable according to combinations of various substituents, such as all compounds wherein R³ is hydrogen and R⁴ is (C₁-C₈)alkyl, optionally substituted by -(C₃-C₁₀)cyclyl.

Detailed Description of the Invention



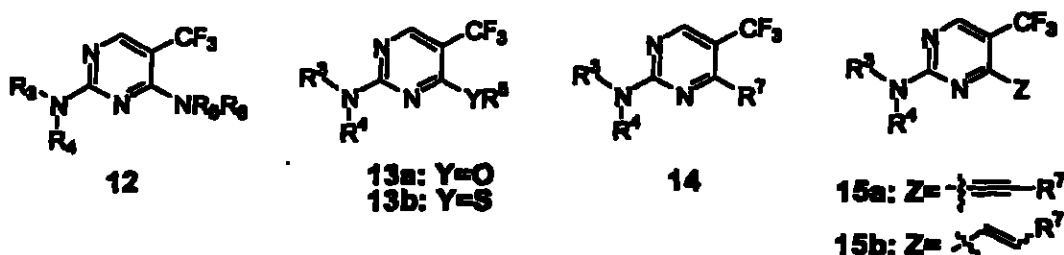
X=leaving group

Compounds of the formula 11 can be prepared by reaction of pyrimidine 10 and a primary or secondary amine nucleophile (3) in the presence of a Lewis acid and a non-nucleophilic base in an organic solvent or mixture of solvents. Leaving groups (X¹, X², which may be the same or different) on pyrimidine 10 suitable for displacement, include but are not limited to halides, sulfonates and sulfates. Preferentially, each leaving group is a halide. In a further preferred embodiment, the halide is chloride. Suitable primary and secondary amine nucleophiles include aromatic, aliphatic or cyclic amines as described above. Lewis acids include but are not limited to the salts of Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, Na, K, Ca, Ba, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, In, Zr, Sm and Cu. In a preferred embodiment, salts of Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, and Cu are preferred. Most preferably, a salt of Zn or Mg is used as the Lewis acid. Suitable equivalents of Lewis Acid relative to pyrimidine 10 necessary to effect selective amine addition range from 0.25-10 equivalents, and preferably 0.5-3 equivalents when the amine nucleophile is aromatic or 0.5-10 equivalents, and preferably 1-4 equivalents when the amine is aliphatic (or an aromatic amine capable of forming a multidentate ligand with the Lewis Acid). Suitable organic solvents include but are not limited tetrahydrofuran, 1,2-dichloroethane, *t*-butanol, ether, methylene chloride, acetonitrile, methanol, ethanol, 2-propanol, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, toluene, chloroform, ethyl acetate or mixtures

thereof, preferably a mixture of a halogenated and alcoholic solvents. Suitable non-nucleophilic bases include but are not limited to triethylamine, N, N-diisopropyl-ethylamine, diaza-bicycloundecane (DBU) or resin bound bases such as MP-Carbonate. Temperatures for this process range from -30°C to 50°C ; preferably the reaction is run at 0°C to room temperature.

The reaction may be carried out in a single step or in several sequential steps, without any adverse effect on the overall yield or selectivity of the reaction.

Compounds of the formula 11, when combined with a primary or secondary amine HNR^5R^6 (5) are useful in the preparation of compounds of formula 12, where R^5 and R^6 independently represent hydrogen, an aromatic group or an aliphatic group, or NR^5R^6 taken together can form a 4-11 membered aromatic or aliphatic ring. Alternatively, compounds of formula 11 are useful in the preparation of compounds of formula 13a or 13b by addition of an oxygen or sulfur nucleophile, respectively. Compounds of formula 11 (where X is a halide or perfluoroalkylsulfonate) are also useful in preparing compounds of formula 14 or 15a/b, wherein R^7 is an aromatic or an aliphatic group, via palladium catalyzed carbon-carbon bond formation.



Compounds of formula 12-15 are useful for example, in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. For example, compounds 12-15 are inhibitors of protein kinases. In particular, compound of formula 12 are selective inhibitors of certain receptor and non-receptor tyrosine kinases, e.g., FAK (focal adhesion kinase). Compounds such as these are described in U.S. Patent Application Serial Nos. 10/734,039 (Attorney docket number PC25339) and 10/733215 (Attorney docket number PC25937).

EXAMPLES

The following examples illustrate the preparation of the compounds of the present invention. NMR data are reported in parts per million and are referenced to the deuterium lock signal from the sample solvent. Commercial reagents were utilized without further purification. THF refers to tetrahydrofuran and DMF refers to N,N-dimethylformamide. Chromatography refers to column chromatography performed using .040 mm silica gel and executed under flash chromatography conditions. Low Resolution Mass Spectra (LRMS) were recorded on a Fisons Atmospheric Pressure Chemical Ionization platform, which uses a 50/50 mixture of acetonitrile/water with 0.1% formic acid as the ionizing agent. All non-

aqueous reactions were run under a nitrogen atmosphere for convenience and to maximize yields. Concentration under reduced pressure means that a rotary evaporator was used. Aromatic or aliphatic amine nucleophiles were either purchased and used without further purification or prepared by standard methods of amine synthesis known to those skilled in the art.

Where analytical HPLC chromatography is referred to in the preparations and examples below, the general conditions used, unless otherwise indicated, are as follows. The column used is a ZORBAX RXC18 column (manufactured by Hewlett Packard) of 150 mm distance and 4.6 mm interior diameter. The samples are run on a Hewlett Packard-1100 system. A gradient solvent method is used running 100 percent ammonium acetate / acetic acid buffer (0.2 M) to 100 percent acetonitrile over 10 minutes. The system then proceeds on a wash cycle with 100 percent acetonitrile for 1.5 minutes and then 100 percent buffer solution for 3 minutes. The flow rate over this period is a constant 3 mL/ minute.

Example 1

Preparation of 2,4-dichloro-5-trifluoromethylpyrimidine: 5-Trifluoromethyluracil

(250g, 1.39 mol) and phosphorous oxychloride (655 mL, 6.94 mol, 5 equiv) were charged to a 3L 4-neck flask equipped with overhead stirrer, a reflux condenser, an addition funnel and an internal thermocouple. The contents were maintained under a nitrogen atmosphere as concentrated phosphoric acid (85 wt%, 9.5 mL, 0.1 equiv) was added in one portion to the slurry, resulting in a moderate exotherm. Diisopropylethylamine (245 mL, 1.39 mol, 1 equiv) was then added dropwise over 15 min at such a rate that the internal temperature of the reaction reached 85-90 °C by the end of the addition. By the end of the amine addition the reaction mixture was a homogenous light-orange solution. Heating was initiated and the orange solution was maintained at 100 °C for 20h, at which time HPLC analysis of the reaction mixture indicated that the starting material was consumed. External heating was removed and the contents of the flask were cooled to 40 °C and then added dropwise to a cooled mixture of 3N HCl (5 L, 10 equiv) and diethyl ether (2L) keeping the temperature of the quench pot between 10 and 15 °C. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted once with ether (1L). The combined organic layers were combined, washed with water until the washes were neutral (5 x 1.5L washes), dried with MgSO₄ and concentrated to provide 288g (95% yield) of a light yellow-orange oil of 96% purity (HPLC). This material can be further purified by distillation (bp 109 °C at 79 mmHg).

Example 2:

General procedure for non-selective amine addition:

Method A: A mixture of (2-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-p-tolyl-amine (9) and (4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-p-tolyl-amine (8) To a solution of 5-trifluoromethyl-2,4-dichloropyrimidine (500 mg; 2.3 mmol) in DCE/t-butanol (20 mL) was

added 4-methylaniline (247 mg; 1 eq) followed by dropwise addition triethylamine (1.1 eq). After stirring overnight the reaction was concentrated and taken up in ethyl acetate, washed with sat. NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, and the solvent removed. Analytical HPLC analysis revealed that the crude reaction contained a 1.4:1 mixture of 8:9. The resulting mixture of isomers was separated on a Shimadzu preparative HPLC system using a standard gradient (Waters XTerra Prep MS C₁₈ column 5m, 50 x 50 mm; 0.1% NH₄OH in 40-90% ACN/H₂O 75 mL/min, 15 min gradient elution) to provide: (2-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-p-tolyl-amine (9) (122 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 6.99 (br s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 163.9, 157.6, 156.0 (q, J = 5 Hz), 136.1, 133.7, 130.0, 123.8 (q, J = 270 Hz), 122.8, 106.6 (q, J = 32 Hz), 21.2; HPLC ret. Time: 7.236 min. LRMS (M⁺): 288.1, 290.1. and ((4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-p-tolyl-amine (8) (205 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2.33 (s, 3H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 160.9, 157.6 (br), 134.9, 134.8, 129.9, 122.8 (q, J = 269 Hz), 121.1, 113.7 (q, J = 34 Hz), 21.1; HPLC ret. Time: 8.137 min. LRMS (M⁺): 288.1, 290.1. Confirmation of the structures of the two isomers was obtained by single crystal X-ray analysis.

General procedures for selective addition of amines using a Lewis Acid:

Method B: (4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-p-tolyl-amine (8). To a solution of 5-trifluoromethyl-2,4-dichloropyrimidine (2 g; 9.2 mmol) in 1:1 DCE/t-BuOH (80 mL) was added Zinc chloride (11 mL of a 1M solution in ether; 1.2 eq) at 0° C. After 1 hour, 4-methylaniline (988 mg; 1 eq) was added followed by dropwise addition of a solution of triethylamine (1.03 g; 1.1 eq) in 10mL of DCE/t-BuOH. After stirring for 1.5 hours the reaction was concentrated. Analytical HPLC analysis revealed that the crude reaction contained <5% of isomer 9. The desired product 8 was obtained as a white solid (2.25g; 85%) following crystallization from methanol. HPLC ret. Time: 8.169 min. LRMS (M⁺): 288.2, 290.1.

The application of Method B with a variety of other amines allows for the preparation of a variety of other 2-amino-4-chloro-5-trifluoromethylpyrimidines including, but not limited to those outlined below.

5-(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.29 (s, 2H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz), 7.51 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.49 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 177.0, 161.3, 158.7 (br), 140.7, 132.8, 126.9, 123.7 (q, J = 268 Hz), 121.0, 118.7, 111.2 (q, J = 32 Hz), 109.6, 36.7; HPLC ret. time: 5.759 min. LRMS (M⁺) 329.1, 331.1.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-amine : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.80 (s, 3H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ. 161.1, 157.6 (br), 157.2, 130.3, 123.2, 122.9

(q, J = 269 Hz), 114.5, 113.5 (q, J = 34 Hz), 112.5, 55.7; HPLC ret. time: 7.550 min. LRMS (M+) 304.2, 306.1.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-(4-nitro-phenyl)-amine: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 24 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 23 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 160.7, 158.9 (q, 4.5 Hz), 158.6, 145.7, 142.7, 125.6, 123.3 (q, J = 269 Hz), 120.0, 113.8 (q, J = 34 Hz); HPLC ret. time: 7.720 min. LRMS (M+) 318.3, 320.3.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-(3,4-dichloro-phenyl)-amine: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.60 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.2, 159.8, 157.6 (q, J = 5 Hz), 137.2, 133.2, 130.9, 127.9, 112.6 (q, J = 270 Hz), 121.9, 119.5, 115.0 (q, J = 34 Hz); HPLC ret. time: 8.837 min. LRMS (M+) 342.1, 344.1.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-o-tolyl-amine: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.30 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 161.5, 159.7, 157.8 (q, J = 4.5 Hz), 135.4, 131.1, 127.0, 126.3, 124.0, 122.8 (q, J = 270 Hz), 113.8 (q, J = 34 Hz), 18.3; HPLC ret. time: 7.663 min. LRMS (M+) 288.1, 290.1.

(3-Chloro-phenyl)-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-amine: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 60.4, 159.7, 157.8 (q, J = 4.5 Hz), 138.8, 135.1, 124.6, 122.6 (q, J = 269 Hz), 120.4, 118.3, 114.7 (q, J = 34 Hz); HPLC ret. time: 8.301 min. LRMS (M+) 308.1, 310.1.

(4-Chloro-phenyl)-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-amine: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.5, 159.7, 157.6 (q, J = 5 Hz), 138.2, 129.8, 129.4, 122.7 (q, J = 270 Hz), 118.6, 114.4 (q, J = 34 Hz); HPLC ret. time: 8.316 min. LRMS (M+) 308.1, 310.0.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-p-tolyl-amine: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.39 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 162.4, 159.1, 157.2, 141.3, 137.3, 130.4, 126.4, 123.2 (q, J = 269 Hz), 111.7 (q, J = 34 Hz), 39.6, 21.4; HPLC ret. time: 8.708 min. LRMS (M+) 302.2, 304.1.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-(3-oxazol-5-yl-phenyl)-amine: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.44 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.78 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 161.2, 158.9 (br), 158.4, 152.6, 151.0, 139.8, 130.2, 128.5, 123.6 (q, J = 269 Hz), 122.9, 121.2, 120.1, 116.4, 112.3 (q, J = 34 Hz); HPLC ret. time: 7.374 min. LRMS (M+) 341.2, 343.1.

4-(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzamide: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.26 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.44 (br s, 1H),

8.84 (s, 1H), 10.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 168.0, 161.0, 158.9 (br), 158.4, 141.8, 129.8, 129.0, 123.5 (q, J = 268 Hz), 119.9, 112.6 (q, J = 34 Hz); HPLC ret. time: 5.605 min. LRMS (M+) 317.1, 319.3.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-amine: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.15 (s, 3H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 11.10 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 60.9, 158.9 (br), 158.5, 143.9, 135.3, 128.8, 123.4 (q, J = 269 Hz), 120.4, 113.3 (q, J = 34 Hz), 44.5; HPLC ret. time: 6.542 min. LRMS (M+) 352.1, 354.1.

4-(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzenesulfonamide: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.25 (s, 2H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.1, 2H), 8.85 (s, 1H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 161.0, 158.9 (br), 158.5, 142.2, 139.2, 127.3, 123.5 (q, J = 269 Hz), 120.3, 113.0 (q, J = 33 Hz); HPLC ret. time: 5.983 min. LRMS (M+) 353.2, 355.2.

For those cases in which the amine nucleophile is aliphatic or is an aromatic amine capable of serving as a multidentate ligand for the Lewis Acid, additional equivalents of Lewis Acid are necessary for the reaction to proceed selectively.

Method C: N-(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-N',N'-dimethyl-benzene-1,4-diamine: To a solution of 5-trifluoromethyl-2,4-dichloropyrimidine (500 mg; 2.3 mmol) in 1:1 DCE/t-BuOH (20 mL) was added Zinc chloride (5.1 mL of a 1M solution in ether, 2.2 eq) at 0° C. After 1 hour, N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine (313 mg; 1 eq) was added followed by dropwise addition of a solution of triethylamine (279 mg; 1.1 eq) in 5 mL of DCE/t-BuOH. After stirring for 24 hours the reaction was concentrated. The product was obtained as a pale green solid (531 mg; 73%) following crystallization from 25% H₂O/methanol. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.83 (s, 6H), 6.89 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 161.3, 158.8 (br), 158.5 (br), 148.3, 128.2, 123.8 (q, J = 268 Hz), 123.0, 113.1, 110.8 (br), 41.0; HPLC ret. time: 7.901 min. LRMS (M+) 317.3, 319.3.

The application of Method C with a variety of other amines allows for the preparation of a variety of other 2-amino-4-chloro-5-trifluoromethylpyrimidines including, but not limited to those outlined below.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-(2-methoxy-phenyl)-amine: ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.90 (s, 3H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.4, 159.3, 157.6 (q, J = 4.5 Hz), 148.6, 127.4, 124.1, 122.9 (q, J = 269 Hz), 121.1, 119.8, 113.7 (q, J = 34 Hz), 110.4, 58.0; HPLC ret. time: 8.151 min. LRMS (M+) 304.2, 306.2.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-(4-methyl-benzyl)-amine: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.23 (s, 3H), 4.46 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 8.57 (2s, 1H), 8.98 (m, 1H); HPLC ret. time: 8.238 min. LRMS (M+) 302.0, 304.0.

(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-amine: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.10 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.55 (2 br s, 1H); HPLC ret. time: 8.548 min. LRMS (M+) 280.1, 282.1.

5 (4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-cyclohexylmethyl-amine: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.86 (m, 2H), 1.11 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 8.55 (m, 2H); HPLC ret. time: 9.039 min. LRMS (M+) 294.1, 296.1.

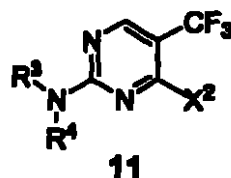
10 4-Chloro-2-piperidin-1-yl-5-trifluoromethyl-pyrimidine ^1H NMR (CDCl $_3$ - d_6 , 400 MHz) δ 1.60 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 8.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 161.5, 159.1, 157.2 (q, J = 4.5 Hz), 123.4 (q, J = 268 Hz), 109.8 (q, J = 34 Hz), 45.4, 25.9, 24.7; HPLC ret. time: 8.915 min. LRMS (M+) 286.1, 288.2.

15 The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Indeed, various modifications of the invention in addition to those described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description and the accompanying figures. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

All patents, applications, publications, test methods, literature, and other materials cited herein are hereby incorporated herein by reference in their entireties.

CLAIMS

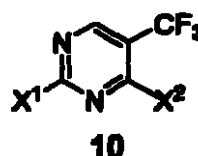
1. A method of making a compound of the formula



wherein X^2 is a leaving group, and

- 5 R^3 and R^4 are substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, an aromatic group and an aliphatic group; or taken together $-NR^3R^4$ can form a 4-11 membered aromatic or aliphatic ring;

wherein the method comprises reacting a compound of formula 10



- 10 with an amine of formula 3 (HNR^3R^4) in the presence of a Lewis Acid and a non-nucleophilic base to form a compound of formula 11, wherein X^1 is a leaving group.

2. A method of claim 1 wherein X^1 and X^2 are the same or different leaving groups independently selected from the group consisting of halide, arylsulfonate, alkylsulfonate, perfluoroalkylsulfonate, arylsulfinates or alkylsulfinates.
- 15 3. A method of claim 2 wherein X^1 and X^2 are the same or different and are each independently halides.
4. A method of claim 3 wherein X^1 and X^2 are chloride.
5. A method of claim 1 wherein said amine, HNR^3R^4 , is an aromatic amine and 0.25-10 equivalents of Lewis Acid are used relative to the amount of pyrimidine 10.
- 20 6. A method of claim 1 wherein said amine, HNR^3R^4 , is an aromatic amine and 0.5-3 equivalents of Lewis Acid are used relative to the amount of pyrimidine 10.
7. A method of claim 5 wherein the Lewis Acid is a salt of a metal ion selected from the group consisting of Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, and Cu.
8. A method of claim 7 wherein said Lewis Acid is a salt of Zn or Mg.
- 25 9. A method of claim 7 wherein said Lewis Acid is $ZnCl_2$.
10. A method of claim 1 wherein said amine, HNR^3R^4 , is an aliphatic amine or is an aromatic amine capable of serving as a multidentate ligand for the Lewis Acid and 0.5-10 equivalents of Lewis Acid are used relative to the amount of pyrimidine 10.
- 30 11. A method of claim 1 wherein said amine, HNR^3R^4 , is an aliphatic amine or is an aromatic amine capable of serving as a multidentate ligand for the Lewis Acid and 1-4 equivalents of Lewis Acid are used relative to the amount of pyrimidine 10.

12. A method of claim 10 wherein the Lewis Acid is a salt of a metal ion selected from the group consisting of Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, and Cu.
13. A method of claim 12 wherein said Lewis acid is a salt of Zn or Mg.
14. A method of claim 12 wherein said Lewis Acid is ZnCl_2 .

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No.
PCT/IB2004/002744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/030909 A (BOYER STEPHEN ; CHEN JIANQING (US); CLARK ROGER B (US); FAN JIANMEI (U) 17 April 2003 (2003-04-17) * see pp 21-22, 26; Example 13 *	1-14
A	DIRINGER ET AL.: "Fluorinated pyrimidines. XXXVI. Synthesis of some 2,-substituted 5-trifluoromethylpyrimidines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 13, no. 1, 1970, pages 151-152, XP002304586 the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document disclosing the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

9 November 2004

Date of mailing of the International search report

23/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6540, Tx. 31 681 ops nl,
Fax (+31-70) 340-6016

Authorized officer

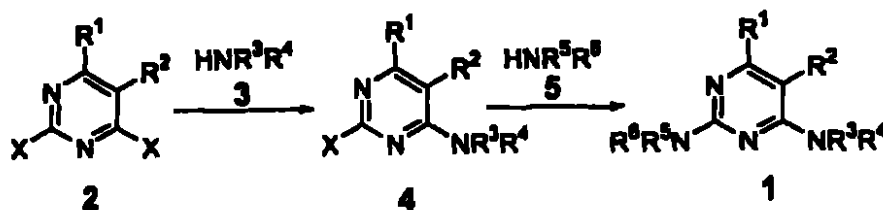
LAURO, P

International Application No.
PCT/IB2004/002744

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03030909 A	17-04-2003	WO 03030909 A1	17-04-2003

SÍNTESIS SELECTIVAS DE PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS CON CF₃Antecedentes del invento

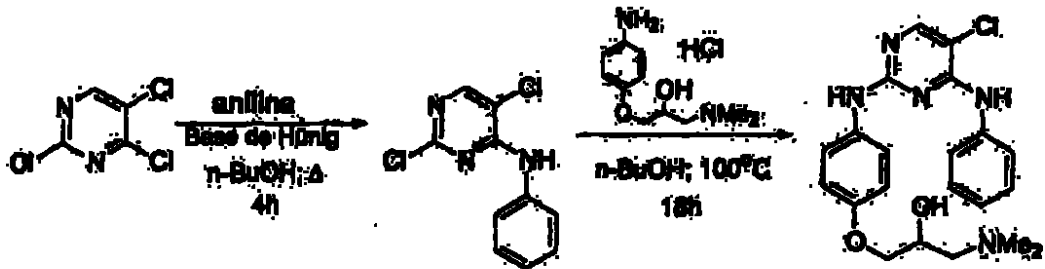
El resto de 2,4-diamino-pirimidina (1) es un componente corriente en una
 5 diversidad de moléculas biológicamente activas del tipo de fármacos. Se ha encontrado
 que ciertos derivados de pirimidina son útiles en el tratamiento de un crecimiento anormal
 de células, tal como un cáncer, en mamíferos. Estos restos son sintetizados
 corrientemente partiendo de un compuesto intermedio de pirimidina 2 (en el que "X" es un
 grupo lábil, lo más corrientemente un halógeno) y un equivalente de una amina 3, HNR³R⁴
 10 (véase el Esquema 1 siguiente). Para la enorme mayoría de las reacciones que implican a
 pirimidinas de fórmula 2 y a aminas de fórmula 3 es bien conocido que esta primera
 reacción por adición con una amina se realiza de manera preferente (o exclusiva) en la
 posición 4, más reactiva, de la pirimidina (*Chemistry of Heterocyclic Compounds, The
 Pyrimidines*, [Química de los Compuestos Heterocíclicos, Las Pirimidinas], volumen 52,
 15 Wiley, Nueva York 1994, página 371) para proporcionar el compuesto intermedio 4. Los
 factores principales que influyen sobre la selectividad de esta inicial reacción por adición
 con una amina son los efectos estereo-electrónicos asociados con ciertos sustituyentes
 presentes tanto en la pirimidina 2 como en la amina 3 y, en una menor extensión, el
 disolvente de la reacción. El subsiguiente calentamiento de 4 con una segunda amina (5)
 20 proporciona la deseada 2,4-diamino-pirimidina 1.

ESQUEMA 1

Un ejemplo representativo de las reacciones químicas antes mencionadas se
 puede encontrar en el documento de solicitud de patente internacional WO 00391901 y se
 25 explica en el Esquema 2. Otros ejemplos que utilizan este esquema general de síntesis
 incluyen las citas de Montabugnoli y colaboradores, *Tetrahedron* 2002, (58), página 2147 .
Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines, volumen 52, Wiley, Nueva York
 1994, páginas 371-417). Una reacción por adición selectiva de una amina con 2,4-dicloro-

5-carboxamido-pirimidinas se describe en el documento WO 02/04429. Ciertas reacciones selectivas por adición de aminas con 2,4-dicloro-5-halo-pirimidinas se describen en el documento WO 01/65655.

ESQUEMA 2

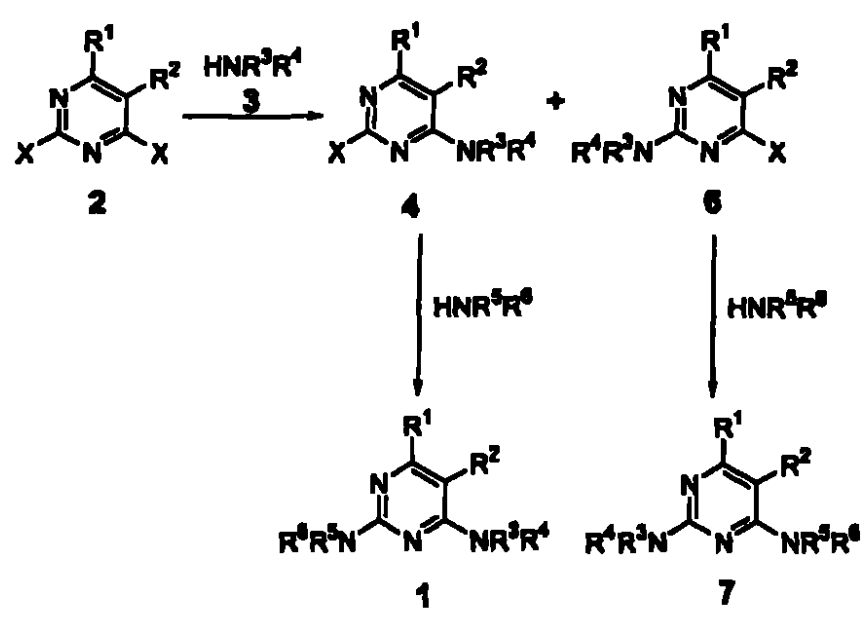


5

Si bien hay un cierto número de ejemplos generales en los que unas específicas pirimidinas (2), aminas (3) o condiciones de reacción proporcionan mezclas no selectivas de la 2-cloro-4-amino-pirimidina (4) y de la 2-amino-4-cloro-pirimidina isómera (6) (Esquema 3), estas reacciones presentan una utilidad limitada, no solamente debido a su carencia de selectividad (y a su impacto sobre el rendimiento global) sino también puesto que la separación de los resultantes isómeros es por lo general extremadamente difícil. Una HPLC preparativa es requerida generalmente como un medio de aislar individualmente los isómeros puros (4 y 6), que se pueden transformar luego ulteriormente en compuestos tales como el 1 o su isómero 7 respectivamente.

10

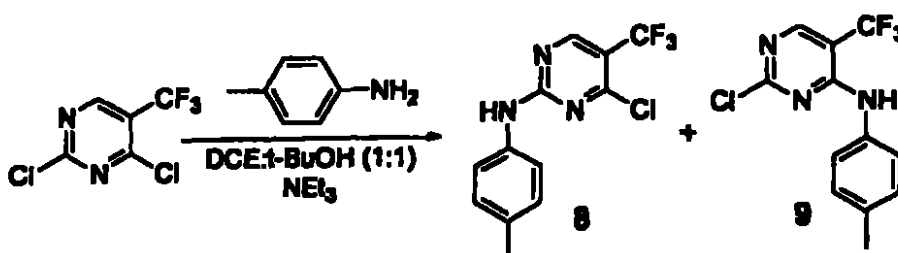
ESQUEMA 3



Un ejemplo de dicha reacción que proporciona mezclas de isómeros es la reacción por adición de 4-metil-anilina con 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (Esquema 4). Esta pirimidina deficiente en electrones tiene una ligera preferencia para una reacción por

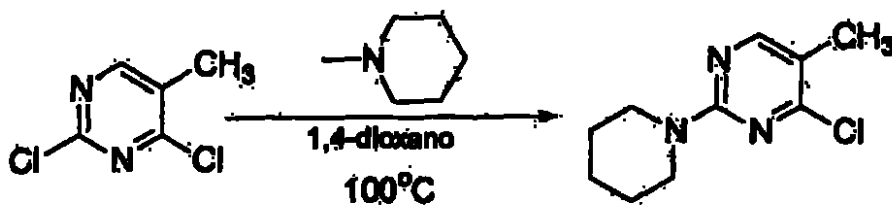
adición de una amina con la posición 2 de la pirimidina. Un análisis por HPLC de la mezcla de reacción bruta muestra una mezcla de 1,4 por 1 de (4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (8) y (2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-p-tolil-amina (9). Otros ejemplos de reacciones no selectivas por adición de aminas con 2,4-dihalógeno-pirimidinas se describen en *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, volumen 52, Wiley, Nueva York 1994, páginas 371-417. Luo y colaboradores *Tetrahedron Lett.* 2002, (43) página 5739. Yoshida y colaboradores, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry* [Química orgánica y bioorgánica], 1992 (7), página 919. El documento de patente europea EP 647639 describe reacciones por adición de piperidinas con 2,4-dicloro-pirimidina.

ESQUEMA 4



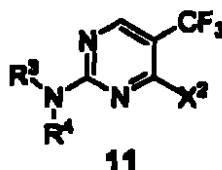
En contraste con las reacciones antes descritas, hay solamente unos pocos ejemplos muy específicos en los que una amina (3) se adiciona a una pirimidina de fórmula 2 en una manera selectiva para proporcionar de manera preferente la 2-amino-4-cloro-pirimidina 6. El ejemplo más notable de este tipo de reacción es la reacción por adición de N-metil-piperidina con 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina para proporcionar 4-cloro-5-metil-2-piperidino-pirimidina (Esquema 5) encontrado en: Yoshida y colaboradores, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry* [Química Orgánica y Bioorgánica], 1992 (7), página 919. En este caso, el efecto estérico del sustituyente 5-metilo de la pirimidina, acoplado con el hecho de que el compuesto nucleófilo de amina es una amina terciaria (en vez de una primaria o secundaria) proporciona una adición selectiva de piperidina a la posición 2 de la pirimidina.

ESQUEMA 5



Sumario del invento

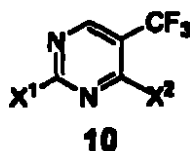
Se ha encontrado de modo sorprendente que añadiendo un Ácido de Lewis al medio de reacción se puede añadir selectivamente una funcionalidad de amina a la posición C-2 de un anillo de pirimidina sustituido con CF₃. Por lo tanto, el presente invento se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula 11



en el que X² es un grupo lábil tal como un haluro, arilsulfonato, alquilsulfonato, perfluoroalquilsulfonato, arilsulfinato o alquilsulfinato; y

R³ y R⁴ son sustituyentes seleccionados independientemente entre el conjunto que consta de hidrógeno, un grupo aromático y un grupo alifático o, tomados conjuntamente, -NR³R⁴ pueden formar un anillo aromático o alifático de 4-11 miembros;

en que el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 10



con una amina de fórmula 3 (HNR³R⁴) en la presencia de un Ácido de Lewis y de una base no nucleófila para formar un compuesto de fórmula 11, en la que X¹ es un grupo lábil tal como un haluro, arilsulfonato, alquilsulfonato, perfluoroalquilsulfonato, arilsulfinato o alquilsulfinato.

En una realización preferida, la amina 3 es una amina aromática y se usan 0,25-10 equivalentes de un Ácido de Lewis en relación con la cantidad de pirimidina 10, y preferiblemente se usan 0,5-3,0 equivalentes de un Ácido de Lewis en relación con la cantidad de pirimidina 10.

En una realización preferida alternativa, la amina 3 es una amina alifática y se usan 0,5-10 equivalentes de un Ácido de Lewis en relación con la cantidad de pirimidina 10, y preferiblemente se usan 1-4 equivalentes de Ácido de Lewis en relación con la pirimidina 10.

En una realización preferida adicional, X¹ y X² son iguales o diferentes y cada uno independientemente son haluros y el Ácido de Lewis es una sal de zinc o magnesio.

En la realización sumamente preferida, X¹ y X² son cloruros y el Ácido de Lewis es cloruro de zinc.

Los compuestos preparados por el método del presente invento incluyen todos los estereoisómeros (p.ej. isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de compuestos de la fórmula 11 (p.ej., los enantiómeros R y S) así como mezclas racémicas, diastereoisómeras y otras mezclas de tales isómeros.

5 Los compuestos y las sales que se preparan por el método del presente invento pueden existir en varias formas tautómeras, incluye la forma de enol y la de imina, y la forma de ceto y la de enamina e isómeros geométricos, y sus mezclas. La preparación de todas dichas formas tautómeras está incluida dentro del alcance del presente invento. Los tautómeros existen en forma de mezclas de un conjunto tautómero en solución. En una
10 forma sólida, usualmente predomina uno de los tautómeros. Incluso aunque se pueda describir la preparación de uno de los tautómeros, el presente invento abarca la preparación de todos los tautómeros de los presentes compuestos.

El presente invento incluye también la preparación de atropisómeros del presente invento. El término de atropisómeros se refiere a compuestos de la fórmula 11 que pueden
15 ser separados en isómeros restringidos en su rotación.

Los compuestos preparados por el método del invento pueden contener dobles enlaces similares a los de olefinas. Cuando están presentes tales enlaces, los compuestos existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de ellas, y el presente invento considera la preparación de dichos compuestos.

20 Como se utiliza en el presente contexto, el término "aromático", y específicamente el de "grupo aromático" se refiere a un radical arilo o heteroarilo como aquí se ha definido.

Además, una "amina aromática" o "radical de amina aromática" se refiere a cualquier amina o radical de amina que se una a por lo menos un átomo de carbono en sp^2 que sea parte de un grupo arilo o heteroarilo. Una amina o un radical de amina se
25 citará como una amina aromática o un radical de amina aromática incluso si el nitrógeno de la amina está unido a un hidrógeno o a un átomo de carbono en sp^3 , además del átomo de carbono en sp^2 . Así, por ejemplo, $-HN$ -arilo (C_6-C_{10}) y $-N$ (alquil (C_1-C_6))(arilo (C_6-C_{10})) se refieren en cada caso a radicales de aminas aromáticas como aquí se han definido, a pesar del hecho de cada uno de los nitrógenos de amina está unido a sustituyentes no
30 aromáticos.

El término "arilo" se refiere a radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares. Un grupo "arilo" puede opcionalmente estar sustituido con 1-3 apropiados sustituyentes, como aquí se definen. El término "arilo" se refiere a un radical fenilo condensado con un heterociclo no aromático. Ejemplos de dichos grupos
35 incluyen, pero no se limitan a, 2-oxo-indolnilo, cromanilo, indolinilo y 2-oxo-3,4-dihidro-quinolinilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 apropiados sustituyentes.

Como se usa en el presente contexto, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático usualmente con un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo, en que el grupo heterocíclico aromático puede estar sustituido con hasta tres apropiados sustituyentes, como aquí se definen. Además de dicho heteroátomo, el grupo heterocíclico aromático puede tener opcionalmente hasta cuatro átomos de N en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirazínilo, pirimidínilo, piridazínilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (p.ej., 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (p.ej., 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (p.ej., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (p.ej., 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (p.ej., 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes apropiados. Alternativamente, cualquiera de los carbonos de anillo, -CH-, del grupo heteroarilo antes mencionado, puede estar reemplazado por un grupo seleccionado entre -C=O ó -SO₂. El término "heteroarilo" se refiere también a uno de los grupos heteroarilo antes mencionados, que está condensado con un heterociclo no aromático. Ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona, 3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona, 1,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridina y 3,4-dihidro-2H-[1,8]pirano[2,3-b]piridina.

El término "grupo alifático" se refiere a un radical alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, como aquí se ha definido. Los grupos alifáticos pueden estar sustituidos con hasta tres apropiados sustituyentes, como aquí se definen.

Como se utiliza en el presente contexto, el término "amina alifática" o "radical amino alifático" se refiere a cualquier amina o radical amino, en que la amina o el átomo de nitrógeno del radical está unido a un carbono en sp³ que es parte de un grupo alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos amino alifáticos pueden estar sustituidos con hasta tres sustituyentes apropiados como aquí se han definido.

El término "alquilo" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₀ (tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes apropiados, como aquí se definen.

El término "cicloalquilo" o "ciclilo" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico C₃-C₁₂ (p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, y biciclo[5.2.0]nonanilo, etc.) que opcionalmente está sustituido con 1 a 3 apropiados sustituyentes como aquí se definen. Las especies bicíclicas o tricíclicas pueden estar condensadas, puenteadas o ser espirocíclicas. Por lo tanto, ejemplos de grupos "cicloalquilo" o "ciclilo", como aquí se definen, incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, biciclo-

[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[3.1.0]hexilo y espiro[2.4]heptilo.

El término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 3 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre -N, -NR, -O-, -S-, -SO ó -SO₂, en que el radical cíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 apropiados sustituyentes como aquí se definen. Las especies bicíclicas o tricíclicas pueden estar condensadas, puenteadas o ser espirocíclicas. Ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a, azetidinio, pirrolidinio, piperidinio, morfolinio, piperazinio, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, tiomorfolinio, quinucidinilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo y 3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo.

Como se utiliza en el presente contexto, el término "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo o yodo, o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

Como se usa en el presente contexto, el término "carbonilo" o "(C=O)" (como se usa en expresiones tales como alquil-carbonilo, alquil-(C=O)- o alcoxi-carbonilo) se refiere a la unión del resto >C=O a un segundo resto tal como un grupo alquilo o amino (es decir, un grupo amido).

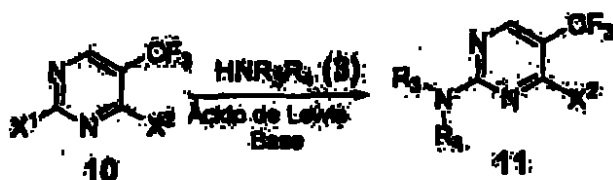
Cuando -NR^aR^b o -NR^cR^d tomados conjuntamente forman una amina cíclica, dicha amina puede ser un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprenda de 3 a 9 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre -N, -O-, -S-, -SO ó -SO₂ (excluyendo al átomo de nitrógeno en -NR^aR^b o -NR^cR^d). La amina cíclica puede estar opcionalmente sustituida con 1 a 3 apropiados sustituyentes como aquí se han definido. Las especies bicíclicas o tricíclicas pueden estar condensadas, puenteadas o ser espirocíclicas. Ejemplos de dichas aminas cíclicas incluyen, pero no se limitan a, morfolina, azetidina, piperazina, piperidina, pirrolidina, indolina y tiomorfolina.

Se pretende que un "sustituyente apropiado" signifique un grupo funcional aceptable química y farmacéuticamente. Dichos sustituyentes apropiados para los antes mencionados grupos ariilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se pueden describir rutinariamente por los expertos en la especialidad. Ejemplos ilustrativos de dichos sustituyentes apropiados incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, grupos halo, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos hidroxí, grupos oxo, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo, grupos heteroarilsulfonilo, grupos alquilsulfonato, grupos arilsulfonato, grupos perfluoroalquilsulfonato, grupos alcoxi, grupos ariilo o heteroarilo, grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo, grupos ariilo o heteroarilo, grupos aralquilo o heteroaralquilo, grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, grupos HO-(C=O)-, grupos amino, grupos alquilamino y dialquilamino, grupos carbamóilo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcóxicarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos

sulfonamido, grupos alquilsulfonamido, grupos dialquilsulfonamido, grupos amido, grupos N-acilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxycarbonilo y similares. Los grupos metileno pueden sustituir también a un grupo carbonilo (C=O). Los expertos en la especialidad apreciarán que muchos sustituyentes pueden estar sustituidos con sustituyentes adicionales.

El término "realización", como se utiliza en el presente contexto, se refiere a agrupaciones específicas de compuestos o usos en subgéneros discretos. Dichos subgéneros pueden ser reconocibles de acuerdo con un sustituyente particular tal como un grupo R^3 o R^4 específico. Otros subgéneros son reconocibles de acuerdo con combinaciones de diversos sustituyentes, tales como todos los compuestos en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con un ciclo (C_7-C_{10}).

Descripción detallada del invento



15

X = grupo lábil

Los compuestos de la fórmula 11 se pueden preparar por reacción de una pirimidina 10 y de un compuesto nucleófilo de amina primaria o secundaria (3) en la presencia de un Ácido de Lewis y de una base no nucleófila en el seno de un disolvente orgánico o una mezcla de tales disolventes. Los grupos lábiles (X^1 , X^2 , que pueden ser iguales o diferentes) en la pirimidina 10, apropiados para su desplazamiento, incluyen pero no están limitados a, haluros, sulfonatos y sulfinatos. De manera preferente, cada uno de los grupos lábiles es un haluro. En una realización adicionalmente preferida, el haluro es cloruro. Apropriados compuestos nucleófilos de aminas primarias y secundarias incluyen aminas aromáticas, alifáticas o cíclicas como antes se han descrito. Los Ácidos de Lewis incluyen, pero no se limitan a, las sales de Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, Na, K, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, In, Zr, Sm y Cu. En una realización preferida, se prefieren las sales de Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag y Cu. Lo más preferiblemente, se usa una sal de Zn o Mg como el Ácido de Lewis. Equivalentes apropiados de un Ácido de Lewis en relación con la pirimidina 10, necesarios para efectuar una adición selectiva de una amina fluctúan entre 0,25 y 10 equivalentes y preferiblemente entre 0,5 y 3 equivalentes cuando el compuesto

nucleófilo de amina es aromático, o entre 0,5 y 10 equivalentes y de modo preferido entre 0,5 y 3 equivalentes cuando el compuesto nucleófilo de amina es aromático, o entre 0,5 y 10 equivalentes y de modo preferido entre 1 y 4 equivalentes cuando la amina es alifática (o una amina aromática capaz de formar un ligando multidentado con el Ácido de Lewis).

5 Apropriados disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a tetrahidrofurano, 1,2-dicloro-etano, t-butanol, éter dietílico, cloruro de metileno, acetonitrilo, metanol, etanol, 2-propanol, dioxano, 1,2-dimetoxi-etano, tolueno, cloroformo, acetato de etilo o sus mezclas, de modo preferido una mezcla de un disolvente halogenado y un disolvente alcohólico. Bases no nucleófilas apropiadas incluyen, pero no se limitan a trietil-amina, N,N-dilisopropil-etilamina, diaza-biciclo-undeceno (DBU) o bases unidas a resinas tales como MP-carbonato. Las temperaturas para este proceso fluctúan entre -30°C y 50°C; de modo

10 preferible la reacción se realiza a temperaturas desde 0°C hasta la temperatura ambiente.

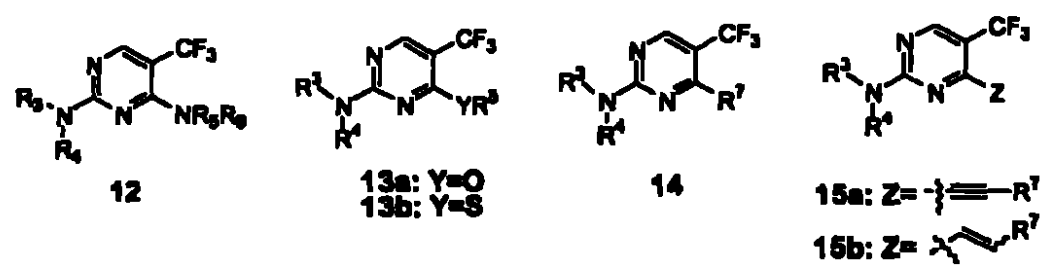
La reacción se puede llevar a cabo en una única etapa o en varias etapas consecutivas, sin ningún efecto desfavorable sobre el rendimiento global o sobre la

15 selectividad de la reacción.

Los compuestos de la fórmula 11, cuando se combinan con una amina primaria o secundaria HNR^5R^6 (5) son útiles en la preparación de compuestos de fórmula 12, en que R^5 y R^6 , independientemente, representan hidrógeno, un grupo aromático o un grupo alifático, o NR^5R^6 tomados conjuntamente pueden formar un anillo aromático o alifático de

20 4-11 miembros. Alternativamente, los compuestos de fórmula 11 son útiles en la preparación de compuestos de fórmula 13a o 13b mediante adición de un compuesto nucleófilo de oxígeno o azufre, respectivamente. Los compuestos de fórmula 11 (en que X es un haluro o perfluoroalquilsulfonato) son también útiles para preparar compuestos de fórmula 14 ó 15a/b en que R^7 es un grupo aromático o alifático, mediante una formación

25 de enlaces de carbono con carbono, catalizada por paladio.



Los compuestos de fórmulas 12-15 son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de un crecimiento anormal de células, tal como un cáncer, en mamíferos. Por ejemplo, los

30 compuestos 12-15 son agentes inhibidores de cinasas de proteínas. En particular, los

compuestos de fórmula 12 son agentes inhibidores selectivos de ciertas cinasas de tirosina, receptoras y no receptoras, p.ej. una FAK (focal adhesión kinase = cinasa de adhesión focal). Compuestos tales como éstos se describen en las Solicitudes de Patentes en los EE.UU. Números de serie 10/734.039 (número de expediente de agente 5 PC25339) y 10/733.215 (número de expediente de agente PC25937).

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos del presente invento. Los datos de NMR se informan en partes por millón y hacen referencia a la señal 10 de bloqueo de deuterio procedente del disolvente de la muestra. Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano y DMF se refiere a N,N-dimetil-formamida. El término cromatografía se refiere a una cromatografía en columna, realizada usando un gel de sílice de 0,040 mm y ejecutada en condiciones de cromatografía de resolución rápida. Los espectros de masas de baja resolución (LRMS, de 15 Low Resolution Mass Spectra) se registraron en una plataforma de Ionización Química a Presión Atmosférica de Fisons, que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo y agua con 0,1% de ácido fórmico como el agente de ionización. Todas las reacciones no acuosas se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno por razones de conveniencia y para llevar al máximo los rendimientos. La expresión "concentración bajo presión reducida" significa que 20 se usó un evaporador rotatorio. Los compuestos nucleófilos de aminas aromáticas o alifáticas, o bien se adquirieron y usaron sin purificación adicional o se prepararon por métodos clásicos de síntesis de aminas conocidos por los expertos en la especialidad.

Cuando se hace referencia a una cromatografía HPLC analítica (de High Performance Liquid Chromatography = cromatografía en fase líquida de alto rendimiento) 25 en las preparaciones y en los ejemplos siguientes, las condiciones generales usadas, a menos que se indique otra cosa distinta, son las siguientes. La columna usada es una columna ZORBAX RXC18 (fabricada por Hewlett Packard) con una distancia de 150 mm y un diámetro interior de 4,6 mm. Las muestras se hacen pasar por un sistema Hewlett Packard-1100. Un método de gradiente de disolventes se usa tratando un tampón de 30 desde 100 por ciento de acetato de amonio y ácido acético (0,2 M) hasta 100 por ciento de acetonitrilo, durante 10 minutos. El sistema sigue a continuación en un ciclo de lavado con 100 por ciento de acetonitrilo durante 1,5 minutos y luego con 100 por ciento de una solución tamponadora durante 3 minutos. El caudal durante este período es uno constante de 3 ml / minuto.

Ejemplo 1

Preparación de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina;

5-trifluorometil-uracilo (250 g, 1,39 mol) y oxidloruro de fósforo (855 ml, 6,94 mol, 5 equivalentes) se cargaron en un matraz de 4 bocas con una capacidad de 3 l, equipado con un agitador situado en la parte superior, un condensador de reflujo, un embudo para adiciones y un termopar interno. El contenido se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno mientras que se añadía ácido fosfórico concentrado (85 % en peso, 9,5 ml, 0,1 equivalentes) en una porción a la suspensión, dando como resultado una moderada exotermia (desprendimiento de calor). Se añadió luego gota a gota diisopropil-etil-amina (245 ml, 1,39 mol, 1 equivalente) durante 15 min a una velocidad tal que la temperatura interna de la reacción alcanzase los 85-90°C al final de la adición. Hacia el final de la adición de la amina, la mezcla de reacción era una solución homogénea de color anaranjado claro. El calentamiento se inició y la solución de color anaranjado se mantuvo a 100°C durante 20 h, en cuyo momento el análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicó que se había consumido el material de partida. Se retiró el calentamiento externo y el contenido del matraz se enfrió a 40°C y luego se añadió gota a gota a una mezcla enfriada de HCl 3 N (5 l, 10 equivalentes) y éter dietílico (2 l) manteniendo la temperatura del recipiente de enfriamiento rápido entre 10 y 15°C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con éter dietílico (1 l). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con agua hasta que los líquidos de lavado fuesen neutros (5 lavados x 1,5 l) se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar 288 g (rendimiento 95 %) de un aceite de color a anaranjado-amarillento claro con una pureza de 98 % (según la HPLC). Este material se puede purificar ulteriormente por destilación (p.e. (= punto de ebullición) 109°C a 79 mm de Hg).

Ejemplo 2

Procedimiento general para la reacción por adición no selectiva de aminas:

Método A: Una mezcla de (2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-p-tolil-amina (9) y de (4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (8). A una solución de 5-trifluorometil-2,4-dicloro-pirimidina (500 mg; 2,3 mmol) en una mezcla de DCE y t-butanol (20 ml) se le añadió 4-metil-anilina (247 mg; 1 eq.) seguido por una adición gota a gota de trietil-amina (1,1 eq.). Después de haber agitado durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y se recogió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó. Un análisis por HPLC analítica reveló que la mezcla de reacción bruta contenía una mezcla 1,4:1 de los compuestos 8 y 9. La mezcla resultante

- 12 -

de isómeros se separó en un sistema de HPLC preparativa de Shimadzu usando un gradiente patrón (columna Waters XTerra Prep MS C₁₈ 5m, 50 x 50 mm; 0,1 % de NH₄OH en una elución en gradiente de 40-90% de ACN/H₂O 75 ml/min, durante 15 min) para proporcionar: (2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-p-tolil-amina (**9**) (122 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,35 (s, 3H), 6,99 (s ancho, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 163,9, 157,6, 156,0 (q, J = 5 Hz), 136,1, 133,7, 130,0, 123,8 (q, J = 270 Hz), 122,8, 106,6 (q, J = 32 Hz), 21,2; HPLC tiempo de retención: 7,236 min. LRMS (M⁺): 288,1, 290,1, y ((4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (**8**) (205 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,33 (s, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (s ancho, 1H), 8,52 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160,9, 157,6 (ancho), 134,9, 134,8, 129,9, 122,8 (q, J = 269 Hz), 121,1, 113,7 (q, J = 34 Hz), 21,1; HPLC tiempo de retención: 8,137 min. LRMS (M⁺): 288,1, 290,1. La confirmación de las estructuras de los dos isómeros se obtuvo mediante un análisis por rayos X de un solo cristal.

15

Procedimientos generales para la reacción por adición selectiva de aminas usando un Ácido de Lewis:

Método B: (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (**8**). A una solución de 5-trifluorometil-2,4-dicloro-pirimidina (2 g; 9,2 mmol) en una mezcla 1:1 de DCE y t-BuOH (80 ml) se le añadió cloruro de zinc (11 ml de una solución 1 M en éter dietílico; 1,2 eq.) a 0°C después de 1 hora, se añadió 4-metil-anilina (988 mg; 1 eq.) seguido por la adición gota a gota de una solución de trietil-amina (1,03 g; 1 eq.) en 10 ml de una mezcla de DCE y t-BuOH. Después de haber agitado durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró. Un análisis por HPLC analítica reveló que la mezcla de reacción bruta contenía <5 % del isómero **9**. El deseado producto **8** se obtuvo con un material sólido de color blanco (2,25 g; 85 %) después de una cristalización a partir de metanol. HPLC, tiempo de retención: 8,169 min. LRMS (M⁺): 288,2, 290,1.

La aplicación del Método B con una diversidad de otras aminas permite la preparación de una diversidad de otras 2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidinas incluyendo, pero sin limitarse a, las señaladas más abajo.

5-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-1,3-dihidro-Indol-2-ona: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3,29 (s, 2H), 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz), 7,51 (s ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 177,0, 161,3, 158,7 (ancho), 140,7, 132,8, 126,9, 123,7 (q, J = 268 Hz), 121,0, 118,7, 111,2 (q, J = 32 Hz), 109,6, 36,7; HPLC tiempo de retención: 5,759 min. LRMS (M⁺): 329,1, 331,1

- (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-amina : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,80 (s, 3H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,38 (s ancho, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161,1, 157,6 (ancho), 157,2, 130,3, 123,2, 122,9 (q, J = 269 Hz), 114,5, 113,5 (q, J = 34 Hz), 112,5, 55,7; HPLC tiempo de retención: 7,550 min. LRMS (M^+): 304,2, 306,1.
- (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-nitro-fenil)-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,80 (s ancho, 1H), 7,82 (d, J = 24 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 23 Hz, 2H), 8,67 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ 160,7, 158,9 (q, 4,5 Hz), 158,6, 145,7, 142,7, 125,6, 123,3 (q, J = 269 Hz), 120,0, 113,8 (q, J = 34 Hz); HPLC tiempo de retención: 7,720 min. LRMS (M^+) 318,3, 320,3.
- (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(3,4-dicloro-fenil)-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,39 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,60 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,2, 159,8, 157,6 (q, J = 5 Hz), 137,2, 133,2, 130,9, 127,9, 112,6 (q, J = 270 Hz), 121,9, 119,5, 115,0 (q, J = 34 Hz); HPLC tiempo de retención: 8,837 min. LRMS (M^+) 342,1, 344,1.
- (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-o-tolil-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,30 (s, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161,5, 159,7, 157,8 (q, J = 4,5 Hz), 135,4, 131,1, 127,0, 126,3, 124,0, 122,8 (q, J = 270 Hz), 113,8 (q, J = 34 Hz), 18,3; HPLC tiempo de retención: 7,663 min. LRMS (M^+) 288,1, 290,1.
- (3-Cloro-fenil)-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (s ancho, 1H), 7,41 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,4, 159,7, 157,6 (q, J = 4,5 Hz), 138,8, 135,1, 124,6, 122,6 (q, J = 269 Hz), 120,4, 118,3, 114,7 (q, J = 34 Hz); HPLC tiempo de retención: 8,301 min. LRMS (M^+) 308,1, 310,1.
- (4-Cloro-fenil)-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,5, 159,7, 157,6 (q, J = 5 Hz), 136,2, 129,8, 129,4, 122,7 (q, J = 270 Hz), 118,6, 114,4 (q, J = 34 Hz); HPLC tiempo de retención: 8,316 min. LRMS (M^+) 308,1, 310,1.
- (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-metil-p-tolil-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,36 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,39 (s ancho, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 162,4, 159,1, 157,2, 141,3, 137,3, 130,4, 126,4, 123,2 (q, J = 269 Hz), 111,7 (q, J = 34 Hz), 39,6, 21,4; HPLC tiempo de retención: 8,708 min. LRMS (M^+) 302,2, 304,1.
- (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(oxazol-5-il-fenil)-amina: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7,44 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,82 (s,

1H), 10,78 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 161,2, 158,9 (ancho), 158,4, 152,6, 151,0, 139,8, 130,2, 128,5, 123,6 (q, J = 269 Hz), 122,9, 121,2, 120,1, 116,4, 112,3 (q, J = 34 Hz); HPLC tiempo de retención: 7,374 min. LRMS (M+) 341,2, 343,1.

5 4-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,26 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,44 (s ancho, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,87 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 168,0, 161,0, 158,9 (ancho), 158,4, 141,8, 129,6, 129,0, 123,5 (q, J = 268 Hz), 119,9, 112,6 (q, J = 34 Hz); HPLC tiempo de retención: 5,605 min. LRMS (M+) 317,1, 319,3.

10 (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metanosulfonyl-fenil)-amina: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3,15 (s, 3H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 11,10 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 160,9, 158,9 (ancho), 158,5, 143,9, 135,3, 128,8, 123,4 (q, J = 269 Hz), 120,4, 113,3 (q, J = 34 Hz); HPLC tiempo de retención: 6,542 min. LRMS (M+) 352,1, 354,1.

15 4-(Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-bencenosulfonamida: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,25 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,1, 2 H), 8,85 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 161,0, 158,9 (ancho), 158,5, 142,2, 139,2, 127,3, 123,5 (q, J = 269 Hz), 120,3, 113,0 (q, J = 33 Hz); HPLC tiempo de retención: 5,983 min. LRMS (M+) 353,2, 355,2.

20 Para aquellos casos en los que el compuesto nucleófilo de amina es una amina alifática o una amina aromática capaz de servir como un ligando multidentado para el Ácido de Lewis, se necesitan equivalentes adicionales del Ácido de Lewis para que la reacción se desarrolle de una manera selectiva.

Método C: N-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina: A una solución de 5-trifluorometil-2,4-dicloro-pirimidina (500 mg; 2,3 mmol) en una mezcla 1:1 de DCE y t-BuOH (20 ml) se le añadió cloruro de zinc (5,1 ml de una solución 1 M en éter dietílico; 2,2 eq.) a 0°C. Después de 1 hora, se añadió N,N-dimetil-1,4-fenilén-diamina (313 mg; 1 eq.) seguida por la adición gota a gota de una solución de trietil-amina (279 mg; 1,1 eq.) en 5 ml de una mezcla de DCE y t-BuOH. Después de haber agitado durante 24 horas, la mezcla de reacción se concentró. El producto se obtuvo como un material sólido de color verde pálido (531 mg; 73 %) a continuación de una cristalización a partir de una mezcla de 25 % de H₂O y metanol. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,83 (s, 6H), 6,69 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 161,3, 158,8 (ancho), 158,5 (ancho), 148,3, 128,2, 123,8 (q, J = 268 Hz), 123,0, 113,1, 110,8 (ancho), 41,0; HPLC tiempo de retención: 7,901 min. LRMS (M+): 317,3, 319,3.

La aplicación del Método C con una diversidad de otras aminas permite la

40
41

- 15 -

preparación de una diversidad de otras 2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidinas incluyendo, pero sin limitarse a, las señaladas seguidamente.

5 4-(Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(2-metoxi-fenil)-amina: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,90 (s, 3H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160,4, 159,3, 157,5 (q, J = 4,5 Hz), 148,6, 127,4, 124,1, 122,9 (q, J = 269 Hz), 121,1, 119,8, 113,7 (q, J = 34 Hz), 110,4, 56,0; HPLC tiempo de retención: 8,151 min. LRMS (M+) 304,2, 306,2.

10 4-(Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metil-bencil)-amina: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,23 (s, 3H), 4,46 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 8,57 (2s, 1H), 8,98 (m, 1H); HPLC tiempo de retención: 8,238 min. LRMS (M+) 302,0, 304,0.

4-(Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-ciclohexil-amina: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,10 (m, 1H), 1,23 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 8,47 (m, 1H), 8,55 (2 s anchos, 1H); HPLC tiempo de retención: 8,548 min. LRMS (M+) 280,1, 282,1.

15 4-(Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-ciclohexil-metil-amina: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,86 (m, 2H), 1,11 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 8,55 (m, 2H); HPLC tiempo de retención: 9,039 min. LRMS (M+) 294,1, 296,1.

20 4-Cloro-2-piperidin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina: ¹H NMR (CDCl₃-d₆, 400 MHz) δ 1,60 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 8,36 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 161,5, 159,1, 157,2 (q, J = 4,5 Hz), 123,4 (q, J = 268 Hz), 109,8 (q, J = 34 Hz), 45,4, 25,9, 24,7; HPLC tiempo de retención: 8,915 min. LRMS (M+) 266,1, 268,2.

25 El presente invento no ha de ser limitado en su alcance por las realizaciones específicas que aquí se han descrito. Desde luego, diversas modificaciones del invento, además de las aquí descritas, resultarán evidentes para los expertos en la especialidad a partir de la precedente descripción y de las figuras acompañantes. Se pretende que dichas modificaciones calgan dentro del alcance de las reivindicaciones anejas.

30 Todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones, métodos de ensayo, bibliografía y otros materiales aquí citados, se incorporan a la presente por su referencia en su totalidad.

REVINDICACIONES

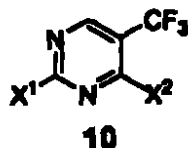
1. Un método de preparar un compuesto de la fórmula



- 5 en la que X^2 es un grupo lábil, y

R^3 y R^4 son sustituyentes seleccionados independientemente entre el conjunto que consta de hidrógeno, un grupo aromático y un grupo alifático o tomados conjuntamente - NR^3R^4 pueden formar un anillo aromático o alifático de 4-11 miembros,

en que el método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 10



10

con una amina de fórmula 3 (HNR^3R^4) en la presencia de un Ácido de Lewis y de una base no nucleófila para formar un compuesto de fórmula 11, en el que X^1 es un grupo lábil.

2. Un método de la reivindicación 1 en el que X^1 y X^2 son el mismo grupo lábil o diferentes grupos lábiles, seleccionados independientemente entre el conjunto que consta de haluro, arilsulfonato, alquilsulfonato, perfluoroalquilsulfonato, arilsulfinato o alquilsulfinato.

3. Un método de la reivindicación 2 en el que X^1 y X^2 son iguales o diferentes y son, cada uno de ellos independientemente, haluros.

4. Un método de la reivindicación 3 en el que X^1 y X^2 son cloruros.

5. Un método de la reivindicación 1 en el que dicha amina, HNR^3R^4 , es una amina aromática y se usan 0,25-10 equivalentes de un Ácido de Lewis en relación con la cantidad de pirimidina 10.

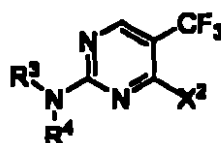
6. Un método de la reivindicación 1 en el que dicha amina, HNR^3R^4 , es una amina aromática y se usan 0,5-3 equivalentes de un Ácido de Lewis en relación con la cantidad de pirimidina 10.

7. Un método de la reivindicación 5 en el que el Ácido de Lewis es una sal de un ion metálico seleccionado entre el conjunto que consta de iones de Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag y Cu.

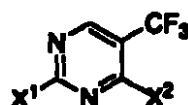
8. Un método de la reivindicación 7 en el que dicho Ácido de Lewis es una sal de Zn ó Mg.
9. Un método de la reivindicación 7 en el que dicho Ácido de Lewis es $ZnCl_2$.
10. Un método de la reivindicación 1 en el que dicha amina, HNR^3R^4 , es una amina alifática o es una amina aromática capaz de servir como un ligando multidentado para el Ácido de Lewis y se usan 0,5-10 equivalentes del Ácido de Lewis en relación con la cantidad de pirimidina 10.
11. Un método de la reivindicación 1 en el que dicha amina, HNR^3R^4 , es una amina alifática o es una amina aromática capaz de servir como un ligando multidentado para el Ácido de Lewis y se usan 1-4 equivalentes del Ácido de Lewis en relación con la cantidad de pirimidina 10.
12. Un método de la reivindicación 10 en el que el Ácido de Lewis es una sal de un ion metálico seleccionado entre el conjunto que consta de iones de Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag y Cu.
13. Un método de la reivindicación 12 en el que dicho Ácido de Lewis es una sal de Zn ó Mg.
14. Un método de la reivindicación 12 en el que dicho Ácido de Lewis es $ZnCl_2$.

Resumen

El presente invento se refiere a un método para preparar un compuesto de la fórmula



- 5 en el que X¹, X² y R³-R⁴ son como se definen en esta memoria. El método incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



- 10 con una amina de la fórmula 3 (HNR³R⁴) en la presencia de un Ácido de Lewis y de una base no nucleófila. El resto de 2,4-diamino-pirimidina es un componente corriente en una diversidad de moléculas biológicamente activas similares a fármacos y se ha encontrado que los derivados de pirimidina son útiles en el tratamiento de un crecimiento anormal de células, tal como un cáncer, en mamíferos.

24
45

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
PFIZER INC
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 15 de agosto de 2005 MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de expedición: 10.08.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25775A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002744
Fecha de presentación internacional: 24.08.2004
Fecha de prioridad: 05.09.2003
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

45
46

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Siefert, A
Tel: + 49 89 2399-2469

46
47

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25775A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002744
Fecha de presentación internacional: 24.08.2004
Fecha de prioridad: 05.09.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 239/42.
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 4 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de 2 hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 17.09.2004

Fecha de elaboración de este reporte: 10.08.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Lauro, P

Tel: + 49 89 2399-

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

49
50

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-14
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-14
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-14
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

50
51

**REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002744

Re Sección V

1. Los siguientes documentos se refieren a esta comunicación:

D1: WO 03/030909 A (BOYER STEPHEN; CHEN JIANQING (US); CLARK ROGER B (US); FAN JIANMEI (U) 17 de abril de 2003 (2003-04-17)

D2: DIRIGER ET AL.: "Fluorinated pyrimides. XXXVI. Sintesis of some 2,-substituted 5-trifluoromethylpyrimidines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 13, no. 1, 1970, páginas 151-152, XP002304586

2. La presente solicitud está dirigida a un proceso para una síntesis selectiva de derivados de 2-amino-5-trifluorometil-pirimidina agregando una funcionalidad de la amina a la posición-2 en presencia de un ácido Lewis.

3. Novedad y Nivel Inventivo

D1 y D2 revela la preparación de los mismos derivados de pirimidina con en la presente solicitud empezando del mismo derivado de 5-trifluorometil-pirimidina. La adición de la funcionalidad de la amina no lleva sin embargo en D1 y D2 selectivamente al derivado de 2-amino-pirimidina sustituido, pero a una mezcla del derivado de 2- y 4-amino sustituido (ver ejemplo 13 en D1). Por consiguiente en D1 y D2 la suma de los ácidos Lewis no es mencionado, la novedad no es reconocida. Es más, desde que semejante rasgo diferenciando parece mejorar la selectividad inesperadamente del 2-amino-5-trifluorometil-pirimidina, el nivel inventivo es reconocido.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FULLER, Grover F.Jr.
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

PCT

AUG 15 2005

OPS ID GBL SRV

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

10.08.2005

Applicant's or agent's file reference
PC25775A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/002744

International filing date (day/month/year)
24.08.2004

Priority date (day/month/year)
05.09.2003

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Siefert, A
Tel. +49 89 2399-2469



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25775A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/IB2004/002744	International filing date (day/month/year) 24.08.2004	Priority date (day/month/year) 05.09.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D239/42		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☐ Box No. VIII Certain observations on the International application		
Date of submission of the demand 17.09.2004	Date of completion of this report 10.08.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Lauro, P Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **53**
54
PCT/B2004/002744

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-13 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **54**
55
PCT/IB2004/002744

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V.

- 1 The following documents are referred to in this communication:

D1 : WO 03/030909 A (BOYER STEPHEN ; CHEN JIANQING (US); CLARK
ROGER B (US); FAN JIANMEI (U) 17 April 2003 (2003-04-17)

D2 : DIRINGER ET AL.: "Fluorinated pyrimidines. XXXVI. Synthesis of some 2,-
substituted 5-trifluoromethylpyrimidines" JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 13, no. 1, 1970, pages 151-152, XP002304586

2. The present application is directed to a process for a selective synthesis of 2-amino-5-trifluoromethyl-pyrimidine derivatives by adding an amine functionality at the 2-position in the presence of a Lewis acid.

3. Novelty and Inventive step

D1 and D2 disclose the preparation of the same pyrimidine derivatives as in the present application starting from the same 5-trifluoromethyl-pyrimidine derivative. The addition of the amine functionality however does not lead in D1 and D2 selectively to the 2-amino-substituted pyrimidine derivative, but to a mixture of the 2- and 4- amino substituted derivatives (see Example 13 in D1). Since in D1 and D2 the addition of a Lewis acid is not mentioned, novelty is acknowledged. Moreover, since such a differentiating feature appears to unexpectedly improve the selectivity of the 2-amino-5-trifluoromethyl-pyrimidine, inventive step is acknowledged.

56
57

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

		USUARIO	RADICADOR
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 se 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 se 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 Diseño Industrial.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:


SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 06818320 00000000 Folios: 53
Fecha (MM): 2006-02-23 18:00:36
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

58

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 057

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 18320
	Solicitud internacional	IB2004/002744
	Fecha inicio fase nacional	05/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	292
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

11 ABR 2006


ALIX CARMENZA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

Jramos