

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 804**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14	(2006.01)	C07D 213/30	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	C07D 407/12	(2006.01)
C07D 239/32	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2006 PCT/IB2006/003468**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2007 WO07083182**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2006 E 06831640 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 1973884**

54 Título: **Nuevos heterociclos**

30 Prioridad:

19.01.2006 IN CH00862006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.02.2017

73 Titular/es:

**ORCHID PHARMA LIMITED (100.0%)
Orchid Towers, 313 Valluvar Kottam High Road
Nungambakkam, Chennai 600 034 TN, IN**

72 Inventor/es:

**SRINIVAS, VISWESWARA AKELLA STAYA
SURYA;
TADIPARTHI, RAVIKUMAR;
SHARMA, GANAPAVARAPU VEERA RAGHAVA;
THIRUNAVUKKARASU, SAPPANIMUTHU;
BHAKIARAJ, DURAIRAJ PETER;
KACHHADIA, VIRENDRA;
NARSIMHAN, KILAMBI;
THARA, SATHYA NARAYANA;
RAJAGOPAL, SRIRAM;
REEDY, GADDAM OM;
NARAYANAN, SUKUNATH;
PARAMESWARAN, VENKATESAN y
JANARTHANAM, VENKATESAN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 600 804 T3

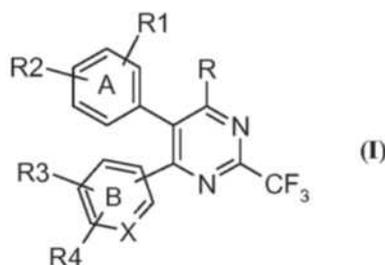
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos heterociclos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos novedosos de fórmula general (I), a formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, solvatos, y a sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más particularmente, la presente invención proporciona heterociclos novedosos de fórmula general (I).



10

15

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de los compuestos heterocíclicos novedosos anteriormente mencionados de fórmula general (I), de formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, solvatos y de sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también se refiere a intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

20

Los compuestos heterocíclicos novedosos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la inflamación y de enfermedades inmunológicas. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer, de la inflamación y de enfermedades inmunológicas mediadas por citocinas, tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8 y ciclooxigenasas, tales como COX-1, COX-2 y COX-3. Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveitis; leucemia mielógena aguda y crónica; enfermedad isquémica del corazón, aterosclerosis, cáncer, daño celular inducido por isquemia, destrucción de las células β pancreáticas; artrosis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa;

25

enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerosa; anafilaxia; dermatitis de contacto; asma; degeneración muscular; caquexia; diabetes de tipo I y de tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesión por isquemia-reperfusión; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; septicemia; choque séptico; síndrome de choque tóxico; fiebre y mialgias debidas a infección; y enfermedades mediadas por el VIH-1; VIH-2; VIH-3; citomegalovirus (CMV); gripe; adenovirus; los virus del herpes (incluyendo HSV-1, HSV-2) y los virus herpes zóster.

30

Antecedentes de la invención

35

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades inmunológicas o de la inflamación, de manera destacable, de aquellas enfermedades que están mediadas por citocinas o ciclooxigenasas. Los elementos principales del sistema inmunitario son los macrófagos o células presentadoras de antígenos, las células T y las células B. Se conoce el papel de otras células inmunitarias, tales como las células NK, basófilos, mastocitos y células dendríticas, pero queda por determinar su papel en los trastornos inmunológicos primarios. Los macrófagos son importantes mediadores de la inflamación y proporcionan la "ayuda" necesaria para la estimulación y proliferación de las células T. De manera destacada, los macrófagos producen IL-1, IL-12 y TNF- α , que son potentes moléculas proinflamatorias y también proporcionan ayuda a las células T. Además, la activación de los macrófagos da como resultado la inducción de enzimas, tales como ciclooxigenasa-2 (COX-2) y ciclooxigenasa-3 (COX-3), sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y la producción de radicales libres capaces de dañar a las células normales. Muchos factores activan a los macrófagos, incluyendo productos bacterianos, superantígenos e interferón gamma (IFN- γ). Se considera que las fosfotirosina cinasas (PTK) y otras cinasas celulares no definidas están implicadas en el proceso de activación.

45

50

Las citocinas son moléculas secretadas por las células inmunitarias. Se ha reconocido que un gran número de afecciones crónicas y agudas están asociadas con una perturbación de las respuestas inflamatorias. Un gran número de citocinas participan en esta respuesta, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF. Parece que la actividad de estas citocinas en la regulación de la inflamación se basa, al menos en parte, en la activación de una enzima en la ruta de señalización celular, un miembro de las MAP conocido como CSBP y RK. Esta cinasa se activa mediante fosforilación dual después de la estimulación por estrés fisicoquímico, de tratamiento con lipopolisacáridos o con citocinas proinflamatorias, tales como IL-1 y TNF. Por lo tanto, los inhibidores de la actividad de cinasa de p38 son agentes antiinflamatorios útiles.

55

Las citocinas son moléculas secretadas por las células inmunitarias que son importantes para mediar respuestas inmunitarias. La producción de citocinas puede dar lugar a la secreción de otras citocinas, o a una función, división o

diferenciación celular alterada. La inflamación es la respuesta normal del organismo a las lesiones o infecciones. Sin embargo, en las enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, los procesos inflamatorios patológicos pueden dar lugar a morbilidad y mortalidad. La citocina factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) desempeña un papel central en la respuesta inflamatoria y se ha usado como diana como punto de intervención en las enfermedades inflamatorias. El TNF- α es una hormona polipeptídica liberada por macrófagos activados y otras células. A bajas concentraciones, el TNF- α participa en la respuesta inflamatoria protectora activando a los leucocitos y promoviendo su migración a sitios de inflamación extravasculares (Moser et al., *J Clin Invest*, 83, 444-55, 1989). A concentraciones mayores, el TNF- α puede actuar como un potente pirógeno e inducir la producción de otras citocinas proinflamatorias (Haworth et al., *Eur J Immunol*, 21, 2575-79, 1991; Brennan et al., *Lancet*, 2, 244-7, 1989). El TNF- α también estimula la síntesis de proteínas de fase aguda. En la artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria crónica y degenerativa que afecta a aproximadamente un 1% de la población adulta de los Estados Unidos, el TNF- α media la cascada de citocinas que da lugar al daño y destrucción de las articulaciones (Arend et al., *Arthritis Rheum*, 38, 151-60, 1995). Los inhibidores de TNF- α , incluyendo los receptores de TNF solubles (etanercept) (Goldenberg, *Clin Ther*, 21, 75-87, 1999) y anticuerpos anti-TNF- α (infliximab) (Luong et al., *Ann Pharmacother*, 34, 743-60, 2000), se han aprobado recientemente por la FDA de los Estados Unidos como agentes para el tratamiento de la artritis reumatoide.

También se han relacionado niveles elevados de TNF- α con muchos otros trastornos y patologías, incluyendo la caquexia, el síndrome del choque séptico, la artrosis, la enfermedades inflamatorias del intestino (EII), tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, etc.

Se han relacionado los niveles elevados de TNF- α y/o de IL-1 por encima de los niveles basales con la mediación o exacerbación de una serie de patologías, incluyendo artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de las células β pancreáticas; artrosis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerosa; anafilaxia; dermatitis de contacto; asma; degeneración muscular; caquexia; diabetes de tipo I y de tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesión por isquemia-reperusión; aterosclerosis; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; septicemia; choque séptico; síndrome de choque tóxico; fiebre, y mialgia debido a infección. El VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus, los virus del herpes (incluyendo HSV-1, HSV-2) y el herpes zóster también se exacerban por el TNF- α .

Puede observarse que los inhibidores de TNF- α son potencialmente útiles en el tratamiento de muchas enfermedades. Se han descrito en diversas patentes compuestos que inhiben al TNF- α .

Las citocinas desempeñan un papel importante en la comunicación entre las células de los organismos multicelulares. Los estudios preliminares indican que el linaje de las células B tiende a secretar IL-6 en respuesta a los mecanismos de defensa inmunitaria del hospedador, pero en las últimas décadas, los estudios han mostrado niveles elevados de IL-6 en diversos fenotipos de cáncer.

Se ha descubierto que la IL-6 es un factor de crecimiento para las células del mieloma múltiple; se demostró que los anticuerpos anti-IL-6 bloquean la proliferación de las células de mieloma en pacientes con leucemia (Klein et al., *Blood*, 78, (5), págs. 1198-1204, 1991 y Lu et al., *Eur. J. Immunol.*, 22, 2819 -24, 1992).

La elevación de los niveles de citocinas inflamatorias, particularmente de IL-6 y TNF- α parece también estar asociada con la caquexia relacionada con el cáncer, un síndrome que implica la pérdida de tejido adiposo y muscular esquelético, y que no responde al aumento de la ingesta calórica. La caquexia también puede estar relacionada con el papel de las proteínas de fase aguda. La respuesta de fase aguda y la protección de proteínas de fase aguda (por ejemplo, proteína C reactiva [CRP]) están mediadas por IL-6. Los estudios correlacionan los niveles elevados de IL-6 con las proteínas de fase aguda elevadas, que, de manera interesante, también se asocian con un aumento de la pérdida de peso y una supervivencia reducida. Por lo tanto, con niveles elevados de IL-6, el metabolismo de los aminoácidos se aparta de los tejidos periféricos hacia el hígado para la producción de proteínas de fase aguda. Esto a su vez produce pérdida muscular, que es un componente de la caquexia. Por consiguiente, la respuesta de fase aguda inducida por citocinas puede ser un componente primario de la caquexia relacionada con el cáncer. Además, la reducción o el bloqueo de la actividad de IL-6 en modelos animales atenúa la caquexia, demostrando además el papel esencial que desempeña la IL-6 en el desarrollo de este síndrome (para ver una revisión excelente, véase: Michael. J. Tisdale en "Biology of Cachexia", *Journal of National Cancer Institute*, Vol.89, No.23, Dec.3, 1997).

Por lo tanto, al tener actividad inhibitoria de IL-6, el compuesto puede ser útil para diversas enfermedades inflamatorias, septicemia, mieloma múltiple, leucemia plasmacitoide, osteoporosis, caquexia, psoriasis, nefritis, sarcoma de Kaposi, la enfermedad autoinmunitaria, artritis reumatoide, la endometriosis y cánceres sólidos (PCT: WO02/074298 A1). Los compuestos que inhiben a la IL-6 se han descrito en las Patentes de Estados Unidos: 6.004.813; 5.527.546 y 5.166.137.

La citocina IL-1 β también participa en la respuesta inflamatoria. Estimula la proliferación de timocitos, la actividad del factor de crecimiento de fibroblastos, y la liberación de prostaglandinas por las células sinoviales. Los niveles elevados o no regulados de la citocina IL-1 β se han asociado con una serie de enfermedades inflamatorias y otras patologías, incluyendo, pero sin limitación, el síndrome del distrés respiratorio del adulto, alergia, la enfermedad de Alzheimer, etc.

Ya que la sobreproducción de IL-1 β se asocia con numerosas patologías, es deseable desarrollar compuestos que inhiban la producción o actividad de IL-1 β .

En modelos de artritis reumatoide en animales, múltiples inyecciones intraarticulares de IL-1 han dado lugar a una forma aguda y destructiva de artritis (Chandrasekhar et al., Clinical Immunol Immunopathol. 55, 382, 1990). En estudios que empleaban células sinoviales reumatoides cultivadas, la IL-1 es un inductor de estromelina más potente que el TNF- α . (Firestein, Am. J. Pathol. 140, 1309, 1992). En los sitios de inyección local, se ha observado emigración de neutrófilos, linfocitos y monocitos. La emigración se atribuye a la inducción de citocinas (por ejemplo, IL-8), y a la regulación positiva de las moléculas de adhesión (Dinarello, Eur. Cytokine Netw. 5, 517-531, 1994).

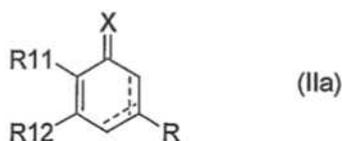
En la artritis reumatoide, tanto la IL-1 como el TNF- α inducen a los sinoviocitos y condrocitos para que produzcan colagenasa y proteasas neutras, lo que da lugar a la destrucción de tejido en las articulaciones artríticas. En un modelo de artritis (artritis inducida por colágeno, AIC en ratas y ratones) la administración intra-articular de TNF- α antes o después de la inducción de AIC dio lugar a una aparición acelerada de la artritis y a un transcurso más severo de la enfermedad (Brahm et al., Lymphokine Cytokine Res. 11, 253, 1992; y Cooper, Clin. Exp. Immunol. 898, 244, 1992).

La IL-8 se ha relacionado con la exacerbación y/o causa de muchas patologías en las que está implicada la naturaleza quimiotáctica de la IL-8 en la infiltración masiva de neutrófilos en los sitios de inflamación o lesión (por ejemplo, isquemia), incluyendo, pero sin limitación, las siguientes: asma, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis y glomerulonefritis. Además del efecto quimiotáctico en los neutrófilos, la IL-8 también tiene la capacidad de activar a los neutrófilos. Por lo tanto, la reducción de los niveles de IL-8 puede dar lugar a una reducción en la infiltración de neutrófilos.

Se ha comunicado que la enzima ciclooxigenasa existe en tres isoformas, a saber, COX-1, COX-2 y COX-3. La enzima COX-1 es esencial y principalmente responsable de la regulación de los fluidos gástricos, mientras que la enzima COX-2 está presente a niveles basales y se ha comunicado que tiene un papel principal en la síntesis de prostaglandinas para la respuesta inflamatoria. Se sabe que estas prostaglandinas provocan inflamación en el organismo. Por tanto, si se detiene la síntesis de estas prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima COX-2, puede tratarse la inflamación y sus trastornos relacionados. COX-3 posee actividad de ciclooxigenasa dependiente de la glucosilación. La comparación de COX-3 canina con COX-1 y COX-2 murinas demostró que esta enzima se inhibe de manera selectiva por fármacos analgésicos/antipiréticos, tales como acetaminofeno, fenacetina, antipirina, y dipirona y se inhibe potencialmente por algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Por lo tanto, la inhibición de COX-3 podría representar un mecanismo central principal mediante el cual estos fármacos reducen el dolor y posiblemente la fiebre. Informes anteriores al desarrollo de Coxib demuestran que los inhibidores de la enzima COX-1 causa úlceras gástricas, mientras que los inhibidores selectivos de las enzimas COX-2 y COX-3 están desprovistos de esta función y por lo tanto se ha observado que son seguros. Sin embargo, estudios recientes demuestran que los inhibidores selectivos de COX-2 (COXIB) se asocian con riesgos cardiovasculares. Por lo tanto, se ha demostrado que es segura la inhibición de COX-2 sin causar riesgos cardiovasculares y úlceras gástricas debido a la inhibición de COX-1.

Se dan en el presente documento algunas referencias de la técnica anterior, que desvelan los compuestos más cercanos:

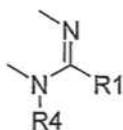
i) El documento US 6,420,385 desvela compuestos novedosos de la fórmula (IIa),



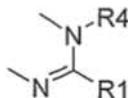
en la que:



representa



o

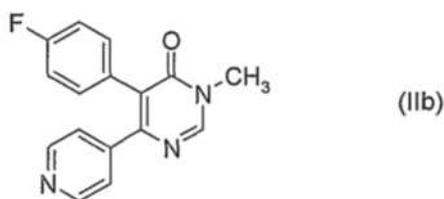


5

X es O, S o NR₅; R₁ y R₂ cada uno independientemente representan --Y o --Z--Y, y R₃ y R₄ cada uno independientemente --Z--Y o R₃ es un radical de hidrógeno; con la condición de que R₄ es otro distinto de un radical arilo sustituido, (arilo sustituido)metilo o (arilo sustituido)etilo; en el que cada Z es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos; Y es independientemente un hidrógeno; halo, ciano, nitro, etc., R₅ es independientemente un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo opcionalmente sustituidos etc., R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos.

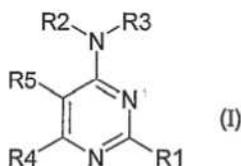
10

Un ejemplo de estos compuestos se muestra en la fórmula (IIb),



15

ii) El documento US 5,728,704 desvela pirimidinas novedosas de la fórmula (I),



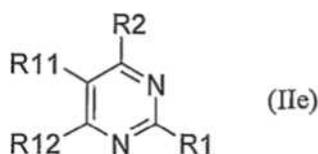
20

en la que R¹ es hidrógeno, CF₃, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-SO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-SO₂-alquilo (C₁-C₆), hidroxil-alquilo (C₁-C₆), dihidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), arilo seleccionado entre fenilo y naftilo, aril-alquilo (C₁-C₆); R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), fenilo y fenil-alquilo (C₁-C₄), o R² y R³ forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo cíclico seleccionado entre azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, en el que dicho grupo cíclico puede sustituirse opcionalmente; R⁴ es hidrógeno, cloro, bromo, ciano, nitro, trifluorometilo, amino, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), fenilo, naftilo o furilo, en el que dicho fenilo, naftilo y furilo pueden sustituirse opcionalmente; R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), -S-alquilo (C₁-C₆), -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), fenilo o furilo.

25

30

iii) El documento US 6,420,385 y el 6,410,729 desvelan compuestos novedosos de la fórmula (IIe),



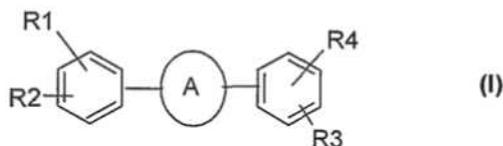
35

en la que R₁ y R₂ son cada uno independientemente -Z-Y, preferentemente, R₂ es un radical de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halo, hidroxil, amino, etc., Z es independientemente un enlace, alquilo, alquenilo etc., Y es

independientemente un radical de hidrógeno, halo, radical nitro; R_{20} es independientemente (1) alquilo, alqueno, radical heterociclilo, arilo, heteroarilo; R_{21} es independientemente radical de hidrógeno, R_{20} ; R_{22} es independientemente hidrógeno, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

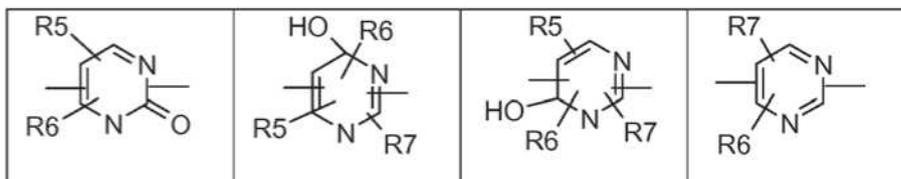
iv) El documento US 2005/0107413 desvela compuestos novedosos de la fórmula (I),

5



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden ser los mismos o diferentes e independientemente representan hidrógeno, hidroxilo, nitro, nitroso, formilo, azido, halo o grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo, heterociclilo, acilo, aciloxi, cicloalquilo, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquiltio, ariltio, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, alcóxicualquilo, sulfamoilo, ácido carboxílico o sus derivados; A representa derivado de pirimidina de la fórmula

10



15

en la que R_5 , R_6 , R_7 , pueden ser los mismos o diferentes y representan, hidrógeno, nitro, nitroso, formilo, azido, halo o grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, alcoxi, acilo, cicloalquilo, haloalquilo, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alquiltio, ariltio, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, alcóxicualquilo, sulfamoilo, ácido carboxílico o sus derivados; el grupo pirimidina puede unirse al anillo fenilo a través del átomo de carbono o de nitrógeno.

20

El documento WO 2004/009560 describe una clase de derivados de pirimidina para uso en el tratamiento de la inflamación y enfermedades inmunológicas.

25

El documento WO 03/084935 describe una clase de derivados de diaril pirimidinadiona para uso en el tratamiento de la inflamación y enfermedades inmunológicas.

30

El documento WO 96/24585 describe una clase de compuestos de piridilo sustituidos para uso en tratamiento de la inflamación y trastornos relacionados con la inflamación.

El documento US 6,028,072 describe una clase de compuestos de pirazolilo para uso en el tratamiento de la inflamación y trastornos relacionados con la inflamación.

35

El documento US 5,486,534 describe una clase de compuestos de pirazolilo para uso en el tratamiento de la inflamación y trastornos relacionados con la inflamación.

Objetivo de la invención

40

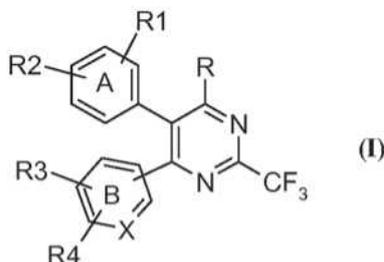
Los presentes inventores han centrado su investigación en la identificación de inhibidores de citocinas que actúen predominantemente mediante la inhibición del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que estén desprovistos de cualquier efecto secundario asociado normalmente con los inhibidores de TNF- α , y en identificar agentes anticancerosos de molécula pequeña novedosos. Los esfuerzos constantes de los inventores han dado como resultado nuevos compuestos heterocíclicos de fórmula (I). Los derivados pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación, del cáncer y de enfermedades inmunológicas. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades inmunológicas que están mediadas por citocinas, tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12 y la inflamación. Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de la artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveitis; leucemia mielógena aguda y crónica; enfermedad isquémica del corazón; aterosclerosis; daño celular inducido por isquemia; destrucción de células β pancreáticas; artrosis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerosa; anafilaxia; dermatitis de contacto; asma; degeneración muscular; caquexia; enfermedades de resorción ósea; lesión por isquemia-reperusión; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; septicemia; choque séptico; síndrome de choque tóxico; fiebre, y mialgia

50

debido a infección.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general (I),



formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, solvatos y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que A representa un grupo fenilo sustituido o sin sustituir; B representa fenilo sustituido o sin sustituir; X representa un átomo de carbono;

- R representa grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre arilo; heteroarilo, estando los grupos heteroarilo seleccionados entre piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo, pirazina, benzofuranilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; -OSO₂R', en el que R' se selecciona entre grupos alquilo, arilo, alquildialquilamino, haloalquilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos o sin sustituir; o R es un grupo heterociclilo sustituido o sin sustituir elegido entre morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina y tiazolidina, estando el grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados entre heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilarilo (-CH₂-Arilo), alquilheteroarilo (-CH₂-Heteroarilo), heteroarilcarbonilo sustituido (-CO-Heteroarilo), cianoalquilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, formilo y otro grupo heterociclilo sustituido o sin sustituir; siendo la unión del grupo heterociclilo al anillo de pirimidina a través de carbono o nitrógeno;
- R₁ representa grupos hidrógeno, hidroxilo, nitro, azido, halógenos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aciloxi, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alcocarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, -SO₂NHNH₂, -SO₂Cl y ácido carboxílico;
- R₂ representa grupos hidrógeno, hidroxilo, nitro, azido, halógenos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aciloxi, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alcocarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, -SO₂NHNH₂, -SO₂Cl y ácido carboxílico;
- R₃ representa grupos hidrógeno, hidroxilo, nitro, azido, halógenos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aciloxi, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alcocarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, -SO₂NHNH₂, -SO₂Cl y ácido carboxílico;
- R₄ representa grupos hidrógeno, hidroxilo, nitro, azido, halógenos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aciloxi, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alcocarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, -SO₂NHNH₂, -SO₂Cl y ácido carboxílico; y

cuando los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R' están sustituidos con uno o más sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan entre halógenos, hidroxilo, nitro, ciano, ureas, azido, amino, imino-1-fenilbutanona, amida, tioamida, hidrazina, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ariloxi, grupos acilo que comprenden acetilo y benzoilo, haloacilo, aciloxiacilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, grupos alcocarbonilo que comprenden metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, tioalquilo, tioarilo, sulfamoilo, grupos alcocalquilo, ácidos carboxílicos y sus derivados que comprenden ácido hidroxámico, hidroxamatos, ésteres, amidas y haluros de ácido; estando estos sustituyentes opcionalmente sustituidos además con sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi, halógenos, haloalquilo, alquilo y arilo que a su vez está opcionalmente sustituido además con grupos que comprenden halógenos y alquilo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como principio activo junto con un vehículo, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno por dolor, inflamación, o una enfermedad inmunológica.

5 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveitis; leucemia mielógena aguda y crónica; enfermedad isquémica del corazón; aterosclerosis; cáncer; daño celular inducido por isquemia; destrucción de las células beta pancreáticas; artrosis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerosa; anafilaxia; dermatitis de contacto; degeneración muscular; caquexia; asma; enfermedades de resorción ósea; lesión por isquemia-reperfusión; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; septicemia; choque séptico; síndrome del choque tóxico o fiebre y mialgia debido a infecciones.

10 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para reducir la concentración plasmática de una cualquiera de, una combinación de, o todas de TNF- α , IL-1 β e IL-6.

15 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para inhibir la producción de citocinas seleccionadas entre TNF- α , IL-1 β e IL-6.

20 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades inmunológicas, aquellas mediadas por citocinas, tales como TNF- α , IL-1 β e IL-6.

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en un método de tratamiento de un organismo humano o animal mediante terapia, por ejemplo, un método de tratamiento de un trastorno por dolor, inflamación o una enfermedad inmunológica.

25 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos novedosos de la fórmula (I),



30 formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, solvatos y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que A, B, X, R, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente.

35 El término estereoisómero incluye isómeros que difieren uno del otro en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio, pero cuyas fórmulas químicas y las estructuras son por lo demás idénticas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereoisómeros

40 El término tautómeros incluyen formas isoméricas fácilmente interconvertibles en un compuesto en equilibrio. El tautomerismo enol-ceto es un ejemplo.

El término polimorfismo incluye formas cristalográficas distintas de compuestos con estructuras químicamente idénticas.

45 La expresión solvatos farmacéuticamente aceptables incluye combinaciones de moléculas de disolvente con moléculas o iones del compuesto soluto.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen metales alcalinos como Li, Na y K, metales alcalino térreos como Ca y Mg, sales de bases orgánicas tales como dietanolamina, α -feniletilamina, bencilamina, piperidina, morfolina, piridina, hidroxietilpiperidina, colina hidroxietilpiperidina y similares, amonio o sales de amonio sustituidas, sales de aluminio. Las sales también incluyen sales aminoácido tales como glicina, alanina, cistina, cisteína, lisina, arginina, fenilalanina, guanidina etc. Las sales pueden incluir sales de adición de ácido en su caso, que son, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, tosilatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencenosulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares. Los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprender otros disolventes de cristalización tales como alcoholes.

55

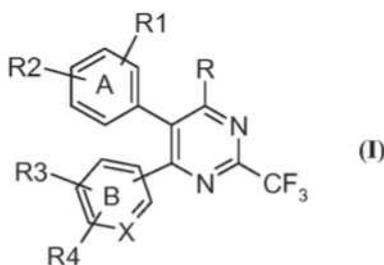
Un término descrito una vez, se aplica el mismo significado para el mismo, a través de toda la patente.

Compuestos particularmente útiles de acuerdo con la presente invención incluyen:

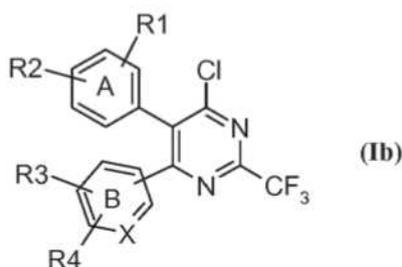
- 5 18. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilnaftalenosulfonato;
 19. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-3-cloropropano-1-sulfonato;
 20. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-3-(trifluorometil)bencenosulfonato;
 21. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-2-(trifluorometil)bencenosulfonato;
 22. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-4-metilbencenosulfonato;
 10 23. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-4-nitrobencenosulfonato;
 24. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-4-trifluorometoxibencenosulfonato;
 25. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-iltiofeno-2-sulfonato;
 26. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-4-fluorobencenosulfonato;
 27. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-2-fluorobencenosulfonato;
 15 28. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-(dimetilamino)propanosulfonato;
 29. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-(N-bencil-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
 30. 4-[4-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 31. 4-[5-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 32. N-Metil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 20 33. 4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 34. 4-{4-(Morfolin-4il)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il}-N-metilbencenosulfonamida;
 35. 5-{4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il}-N-metilbencenosulfonamida;
 36. 4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-6-{4-[(5-metilpirazin-2-il)carbonil]piperazin-1-il}-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 37. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-{4-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}-2-(trifluorometil)pirimidina;
 25 38. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 39. N-Metil-4-[4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 40. 4-{5-[4-Fluorofenil]-4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidin-6-il]bencenosulfonamida;
 41. 4-{6-[4-Fluorofenil]-4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 30 42. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-4-{4-[(5-nitro-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 43. 5,6-Difenil-4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 44. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-[4-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 45. 4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-6-[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 46. 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-4-[4-(5-nitro-2-tienil)metil]piperazin-1-il}-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 35 47. 4,5-Difenil-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
 48. 4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
 49. 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 50. 3-[5-Fenil-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 51. 3-[5-(3-Aminosulfonyl)fenil]-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 40 52. 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 53. 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 54. 3-[5-Fenil-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 55. 3-[6-(4-Piridin-2-il-piperazin-1-il)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 45 56. 3-[6-(4-Piridin-2-il-piperazin-1-il)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 57. Etil-1-[5-(3-aminosulfonyl)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxilato;
 58. 1-[5-Fenil-6-(3-aminosulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxilato de etilo;
 59. 4-[5-Fenil-6-(3-morfolinosulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]morfolina;
 60. 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-morfolin-4-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 61. (3R)-1-[6-(4-Fluorofenil)-5-(3-aminosulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
 50 62. (2S,4R)-4-hidroxi-1-[6-(4-fluorofenil)-5-(3-aminosulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]pirrolidin-2-carboxilato de etilo;
 63. 4-[4-(2,6-Dimetoxipiridin-4-il)piperazin-1-il]-5-(3-aminosulfonyl)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidina;
 64. 5-(4-Fluorofenil)-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 55 65. 4-(4-Metilsulfonyl)fenil]-5-(4-fluorofenil)-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
 66. 4-[5-(4-Fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-carbaldehído;
 67. 1'-[5-(4-Fluorofenil)-6-(4-metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1,4'-bipiperidina;
 68. 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 69. 3-[4-(2-Furoil)piperazin-1-il]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 70. 5-(3-Aminosulfonyl)fenil]-4-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-6-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}pirimidina;
 71. 5-(4-Fluorofenil)-4-(4-metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)-6-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}pirimidina;
 72. 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 73. 1-[5-[3-(Aminosulfonyl)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]pirrolidin-2-carboxamida;
 74. 5-(3-Aminosulfonyl)fenil]-4-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-6-[4-[(trifluorometil)sulfonyl]piperazin-1-il]pirimidina;
 65 75. 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 76. 3-[4-(4-Cianometil)piperazin-1-il]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;

80. 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(1H-imidazol-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 81. 5-(4-Fluorofenil)-4-(1H-imidazol-1-il)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 82. 3-[6-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 83. 3-[6-[4-[2,6-Dimetoxipirimidin-4-il]piperazin-1-il]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 5 84. 3-[6-[4-[5-(Nitro)piridin-2-il]piperazin-1-il]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 85. 3-[6-[4-[5-(Amino)piridin-2-il]piperazin-1-il]-4-[4-fluorofenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 86. 4-[5-(Acetilamino)piridin-2-il]piperazin-1-il-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 87. N-((3-[4-piridin-2-il]piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)fenil)sulfonil)acetamida;
 88. 4-(4-Fluorofenil)-5-(3-propionilaminosulfonilfenil)-6-[4-piridin-2-il]piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
 10 89. Ácido 1-{5-[3-(aminosulfonil)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxílico;
 90. 4-[4-(Metoxiaminocarbonil)piperidin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 94. 5-Amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 95. Etil-5-amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato;
 96. 5-Amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 15 97. 3-*t*-Butil-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina;
 98. 4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 99. 3-[4-(5-Amino-4-ciano-3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 100. Etil-5-amino-1-[5-[3-(aminosulfonil)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato;
 20 101. 4-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)-6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]pirimidina;
 102. 5-Amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 104. N-{1-[5,6-Difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-*t*-butil-1H-pirazol-5-il}-4-metoxibenzamida;
 105. N-{1-[5,6-Difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-*t*-butil-1H-pirazol-5-il}-3-fluorobenzamida;
 25 106. N-{1-[5,6-Difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-*t*-butil-1H-pirazol-5-il}-4-(trifluorometil)benzamida;
 107. Etil-5-amino-1-[5-fenil-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato;
 108. 5-Amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-N-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 109. 5-Amino-N-(4,5-dimetilfenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-6-piridin-4-il-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 30 110. 1-(2,6-Diclorofenil)-3-{1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-*t*-butil-1H-pirazol-5-il}urea;
 111. 4-[4-(Metiltio)fenil]-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina; y
 112. 5-Fenil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-[4-(metiltio)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina.

35 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos heterocíclicos novedosos de la fórmula (I),



40 en la que R representa grupos heterociclilo sustituidos o sin sustituir, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente y pueden prepararse convirtiendo el compuesto de fórmula (Ib), en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente.



45

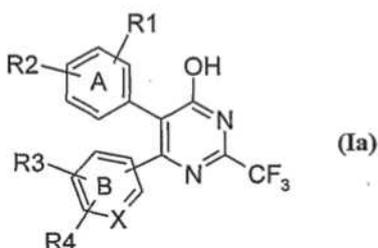
El compuesto de fórmula (Ib) se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en nuestro documento PCT/IB03/02879.

La conversión del compuesto de la fórmula (Ib) se realiza con grupos heterociclilo apropiados o heterociclilo protegidos tales como morfolina, piperazina, bencilpiperazina, piperidina y similares y estos grupos heterociclilo además pueden sustituirse con heteroarilo, bencilo, alquilo heteroarilo, y otros grupos heterociclilo de ácido carboxílico, tales como ácido furoico, tiofeno ácido carboxílico, ácido pirazincarboxílico y similares en presencia o ausencia de los disolventes apropiados como tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, o-diclorobenceno, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina, difenil éter, etanol, metanol, alcohol isopropílico, *tert*-butilalcohol, ácido acético, ácido propiónico etc. o similares, o una mezcla de los mismos o mediante reacciones puras. La reacción puede realizarse en condiciones ácidas usando ácidos minerales u orgánicos, o condiciones básicas, a saber, carbonatos, bicarbonatos, hidruros, hidróxidos, alquilo y alcóxidos de metales alcalinos y metales alcalino térreos. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de Pd₂(dba)₃, racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-di-naftilo (BINAP), EDCI, HOBT, trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina o mediante el uso de catalizadores de transferencia de fase, a saber, cloruro de trietilbencilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, cloruro de tricaprillmetilamonio (alícuota 336) y similares. La reacción usualmente se lleva a cabo en condiciones de enfriamiento a reflujo. El producto final se purifica usando técnicas cromatográficas o mediante cristalización. La reacción puede realizarse durante un periodo de tiempo, en el intervalo de 2 a 20 horas.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos heterocíclicos novedosos de la fórmula (I)



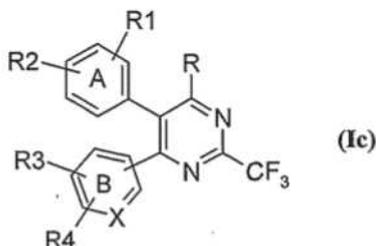
en la que R representa -OSO₂R' y todos los otros símbolos son como se han definido anteriormente, y pueden prepararse convirtiendo el compuesto de fórmula (Ia), en la que todos los otros símbolos son como se han definido anteriormente.



El compuesto de la fórmula (Ia) se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en nuestro documento PCT/IB03/01289.

La conversión del compuesto de la fórmula (Ia) se realiza con heterociclilo o arilo apropiados o cloruros de alquilsulfonilo o ácido sulfónicos, tales como cloruro de naftalenosulfonilo, ácido naftalenosulfónico, ácido fenilsulfónico, cloruro de fenilsulfonilo, cloruro de tiofenosulfonilo, ácido tiofenosulfónico, cloruro de propilsulfonilo, ácido propilsulfónico, cloruro de cloropropilsulfonilo y similares en presencia o ausencia de disolventes apropiados como tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, o-diclorobenceno, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina, difenil éter, etanol, metanol, alcohol isopropílico, alcohol *t*-butílico, ácido acético, ácido propiónico etc., o similares o una mezcla de los mismos o mediante reacciones puras. La reacción puede llevarse a cabo en condiciones ácidas usando ácidos minerales u orgánicos, o condiciones básicas, a saber, carbonatos, bicarbonatos, hidruros, hidróxidos, alquilo y alcóxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos. La reacción puede realizarse en presencia de catalizadores de transferencia de fase, a saber, cloruro de trietilbencilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, cloruro de tricaprillmetilamonio (alícuota 336) y similares. La reacción usualmente se lleva a cabo en condiciones de enfriamiento a reflujo. El producto final se purifica usando técnicas cromatográficas o mediante recristalización. La reacción puede realizarse durante un periodo de tiempo en el intervalo de 2 a 20 horas.

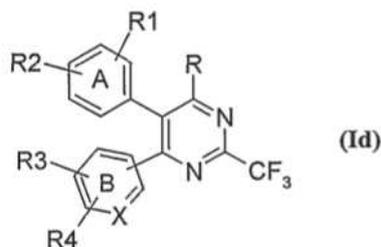
En otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos heterocíclicos novedosos de la fórmula (I) en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ representan SO₂Cl, y todos los otros símbolos son como se han definido anteriormente, y que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ic) en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente. En la que cualquiera de R₁, R₂, R₃, y R₄ que representa hidrógeno en tratamiento de ácido clorosulfónico, se reemplaza mediante -SO₂Cl; esto puede resultar en ambas posibilidades mono/disustituido.



10 La reacción del compuesto de fórmula (Ic) con ácido clorosulfónico puede realizarse en presencia de disolventes, tales como diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, cloroformo y similares o una mezcla de los mismos o en ausencia de disolventes. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de 0 °C a temperatura de reflujo durante un periodo en el intervalo de 2 a 24 horas.

15 Aún en otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos heterocíclicos novedosos de la fórmula (I), en la que R₁, R₂, R₃ o R₄ representan -SO₂NHCH₃, -SO₂NHNNH₂ y todos los otros símbolos son como se han definido anteriormente, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Id), en la que R₁, R₂, R₃ o R₄ representa -SO₂Cl y todos los otros símbolos son como se han definido anteriormente; con metilamina o alquilamina apropiada o hidrato de hidrazina o hidrazina sustituida.

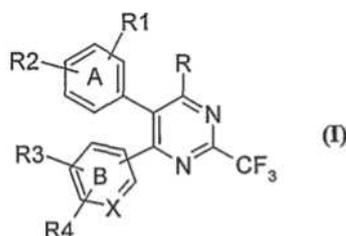
20



25 La reacción del compuesto de fórmula (Id) con alquilamina o la hidrazina apropiada puede realizarse en presencia de disolventes tales como acetonitrilo, diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, cloroformo, agua, un alcohol y similares o una mezcla de los mismo o en ausencia de disolventes. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de 0 °C a temperatura de reflujo durante un periodo en el intervalo de 2 a 24 horas.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos heterocíclicos novedosos de la fórmula (I)

30



en la que R representa grupos heteroarilo sustituidos o sin sustituir y los otros símbolos son como se han definido anteriormente pueden prepararse convirtiendo el compuesto de fórmula (Ie), en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente.

35



La reacción de (Ie) con reactivos, tales como 1-metoxietilideno malononitrilo, etil-2-ciano-3,3-bis(metil)acrilato, etoximetileno malononitrilo, nitrilo de pivaloilo, acetil acetona, 1-etoxietilideno malononitrilo etc., en disolventes alcohólicos, tales como etanol, metanol, isopropanol, butanol etc., o en disolventes clorados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo etc., o disolventes de hidrocarburos, tales como tolueno etc., a intervalos de temperaturas de 0 a 200 °C durante 0,5 a 24 horas. Algunos de los compuestos heterocíclicos obtenidos de esta manera, se hacen reaccionar adicionalmente con haluros de acilo o aroilo, tales como cloruros de benzoílo sustituidos o sin sustituir en presencia de bases, tales como trietil amina, diisopropilamina etc., en disolventes clorados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo etc., a intervalos de temperaturas de 0 a 100 °C durante 0,5 a 24 horas.

Las reacciones de (Ie) con 1,3-dicetonas, tales como acetilacetona, feniltrifluoroacetil acetona etc., se llevó a cabo en disolventes alcohólicos, tales como etanol, metanol etc., a intervalos de temperaturas de 0 a 150 °C durante 0,5 a 24 horas.

Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con 1 a 10 equivalentes de una base, tal como hidróxido sódico, metóxido sódico, hidruro sódico, t-butóxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y similares, en disolventes como éter, tetrahidrofurano, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol etc. La mezcla de disolventes también puede usarse. Bases orgánicas, tales como dietanolamina, α-feniletilamina, bencilamina, piperidina, morfolina, piridina, hidroxietilpirrolidina, hidroxietilpiperidina, colina, guanidina y similares, amonio o sales de amonio sustituidas, sales de aluminio. Aminoácidos tales como glicina, alanina, cistina, cisteína, lisina, arginina, fenilalanina etc. pueden usarse para la preparación de sales de aminoácidos. Como alternativa, las sales de adición de ácido siempre que sean aplicables, se prepararan por tratamiento con ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido tartárico, ácido oxálico y similares en disolventes como acetato de etilo, éter, alcoholes, acetona, tetrahidrofurano, dioxano etc. La mezcla de disolventes también puede usarse.

Cabe señalar que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, y aunque se nombra, describe, muestra y/o reivindica una forma en el presente documento, todas las formas de hidrazina se pretende que estén inherentemente incluidas en tal nombre, descripción, muestra y/o reivindicación.

Los estereoisómeros de los compuestos que forman parte de esta invención pueden prepararse usando reactivos en su forma enantiomérica individual, en el proceso siempre que sea posible o realizando la reacción en presencia de reactivos o catalizadores en su forma enantiomérica individual o por resolución de la mezcla mediante métodos convencionales. Algunos de los métodos preferidos incluyen el uso de resolución microbiana, resolver las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales, tales como ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido láctico y similares siempre que sea aplicable o mediante el uso de bases quirales, tales como alcaloides de brucina, cinchona, sus derivados y similares. Comúnmente se usan métodos compilados por Jaques et al en "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981).

Pueden prepararse varios polimorfos de los compuestos de fórmula general (I), que forman parte de esta invención, mediante cristalización de los compuestos de fórmula (I) en diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes disolventes comúnmente usados, o sus mezclas para la recristalización; cristalizaciones a diferentes temperaturas; varios modos de enfriamiento, en el intervalo de muy rápido a muy lento enfriamiento durante las cristalizaciones. También pueden obtenerse polimorfos calentando o fundiendo los compuestos seguido del enfriamiento gradual o inmediatamente. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopia de RMN de sonda sólida, espectroscopia IR, calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X en polvo u otras de tales técnicas.

Pueden prepararse solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) que forman parte de esta invención mediante métodos convencionales, tales como la disolución de los compuestos de la fórmula (I) en disolventes, tales como agua, metanol, etanol, mezcla de disolventes, tales como acetona:agua, dioxano:agua, N,N-dimetilformamida:agua y similares, preferentemente agua y la recristalización usando diferentes técnicas de cristalización

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que contiene uno o más de los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha descrito anteriormente, sus formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables en combinación con los vehículos habituales empleados farmacéuticamente, diluyentes y similares, útiles para el tratamiento de la inflamación, artritis, dolor, fiebre, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, síndrome inflamatorio del intestino, úlceras gastrointestinales, trastornos cardiovasculares, incluyendo la enfermedad isquémica del corazón, aterosclerosis, cáncer, daño celular inducido por isquemia, en particular, daño cerebral causado por un accidente cerebrovascular y otras patologías asociadas con los radicales libres.

La composición farmacéutica puede encontrarse en las formas empleadas normalmente, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares, puede contener aromatizantes, edulcorantes etc., en vehículos o diluyentes sólidos o líquidos adecuados, o en medios estériles adecuados para formar soluciones o suspensiones inyectables. Las composiciones pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica. La cantidad de principio activo en la composición puede ser menor de un 70% en peso. Dichas composiciones contienen típicamente del 1 al 25%, preferentemente del 1 al 15% en peso de principio activo, siendo el resto de la composición vehículos, diluyentes, excipientes o disolventes farmacéuticamente aceptables.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos y soluciones acuosas u orgánicas estériles. El principio activo estará presente en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la dosificación deseada en el intervalo descrito anteriormente. Por lo tanto, para administración oral, los compuestos pueden combinarse con un vehículo o diluyente sólido o líquido para formar cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, componentes adicionales, tales como aromatizantes, edulcorantes, excipientes y similares. Para administración parenteral, los compuestos pueden combinarse con medios acuosos u orgánicos estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, pueden usarse soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete, en propilenglicol acuoso y similares, así como soluciones acuosas de sales de adición de ácido o de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los compuestos que sean hidrosolubles y farmacéuticamente aceptables. Por tanto, las soluciones inyectables preparadas de este modo pueden administrarse por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, prefiriéndose, para seres humanos, la administración intramuscular.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces para reducir los niveles de TNF- α , IL-1 β e IL-6 y la actividad de COX-1 y COX-2 sin causar úlceras. Las composiciones farmacéuticas de la invención son, por lo tanto, útiles para tratar la artritis reumatoide, la artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerosa, enfermedades de resorción ósea, y osteoporosis. Las composiciones farmacéuticas de la invención también son eficaces en el tratamiento de la enfermedad isquémica del corazón, daño celular inducido por isquemia, lesión por isquemia-reperusión, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, septicemia, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre, y mialgia debido a infección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también son eficaces para tratar el cáncer, la leucemia mielógena aguda y crónica, mieloma múltiple, y la destrucción de las células β pancreáticas. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos, lo que incluye el síndrome de la dificultad respiratoria del adulto (SRDA), anafilaxia, dermatitis de contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, diabetes de tipo I y de tipo II.

En general, la dosis eficaz para tratar una afección concreta en un paciente puede determinarse y ajustarse fácilmente por el médico durante el tratamiento para aliviar los síntomas o indicios de la afección o enfermedad. En general, es adecuada la administración de una dosis diaria de principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces. La dosis diaria puede administrarse en una sola dosis o dividirse en varias dosis. En algunos casos, dependiendo de la respuesta del individuo, puede ser necesario desviarse por exceso o por defecto de la dosis diaria prescrita inicialmente. Las preparaciones farmacéuticas típicas contienen normalmente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 500 mg de principio activo de fórmula I y/o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables por dosis.

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran a la vez o en diferentes instantes, o pueden administrarse los agentes terapéuticos como una sola composición.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto o mezcla de compuestos de fórmula I que es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define más adelante, cuando se administra sola o en combinación con otras terapias a un mamífero que necesite dicho tratamiento. Más específicamente, es aquella cantidad que es suficiente para reducir las citocinas, tales como TNF- α , IL-1 β , IL-6, y para tratar enfermedades autoinmunitarias, inflamación, enfermedades inmunológicas, y el cáncer.

65

El término "animal", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir a todos los mamíferos, y en particular a los seres humanos. Dichos animales también se citan en el presente documento como sujetos o pacientes que necesitan tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y la patología que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la patología, el compuesto de fórmula I concreto que se haya seleccionado, la pauta de dosificación que se va a seguir, el ritmo de administración, la manera de administración y similares, todos los cuales pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia.

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo:

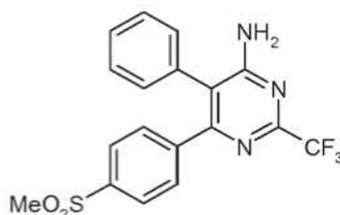
- a) Prevenir la enfermedad, esto es, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;
- b) Inhibir la enfermedad, esto es, aminorar o detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
- c) Aliviar la enfermedad, esto es, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

A partir de la descripción anterior, un experto en la materia puede determinar fácilmente las características esenciales de la presente invención, y sin apartarse del alcance de la misma, efectuar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

La presente invención se proporciona mediante los ejemplos dados a continuación, que se proporcionan solo a modo de ilustración y no debe considerarse que limite el alcance de la invención. Los Ejemplos 18 a 43, 45 a 55, 57 a 59, 61 a 90, 94 a 102 y 104 a 112 son de la invención. Los Ejemplos 1 a 17, 44, 56, 60, 91 a 93 y 103 se proporcionan a modo de referencia. La variación y los cambios, que son obvios para un experto en la materia, están destinadas a estar dentro del alcance y la naturaleza de la invención, que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Preparación 1

Síntesis de 6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil) pirimidin-4-amina



Se purgó gas de amonio a través de una solución de 4-cloro-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (5,5 g, 13,33 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento PCT/IB03/02879) en THF (500 ml), continuamente durante 30 horas en agitación a 0-10 °C. Entonces, después de la finalización de la reacción, el THF se destiló completamente al vacío, se añadió agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar 6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (3,6 g, rendimiento del 87,79 %).

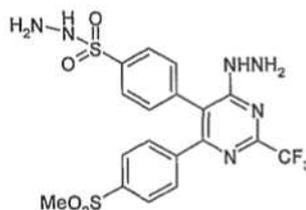
Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior

Ej.	Estructura	Datos analíticos
1	<p>p.f.: 153 – 158 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,86 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 6,77 (s a, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,38 - 7,55 (m, 2H), 7,59 - 7,73 (m, 2H), 7,75 - 7,86 (m, 5H), 12,04(s, 1H, D ₂ O intercambiable). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3472, 3342, 3204, 1715 y 1630. EM m/z: 515,1 (M ⁺ +1).

Ej. n.º	Estructura	Datos analíticos
5.	<p>p.f.: 265 – 267 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,03 - 2,04 (d, 3H), 2,85 - 2,87 (d, 3H), 3,15 (s, 3H), 7,12 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,13 - 7,31 (m, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,32 - 7,44 (m, 3H), 7,64 - 7,4 (m, 2H), 7,75 - 7,77 (m, 3H). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3372, 3326, 1589 y 1551. EM m/z: 501,2 (M ⁺ 1).
6	<p>p.f.: > 285 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,18 (s, 3H), 2,85 - 2,86 (d, 3H), 3,16 (s, 3H), 7,08-7,09 (m, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,4-7,42 (m, 2H), 7,55 - 7,57 (m, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,72 - 7,76 (3H), 7,87 - 7,89 (d, 1H), 12,04 (s, 1H, D ₂ O intercambiable). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3413, 3151, 1719 y 1588. EM m/z: 529 (M ⁺ 1).

Ejemplo 7

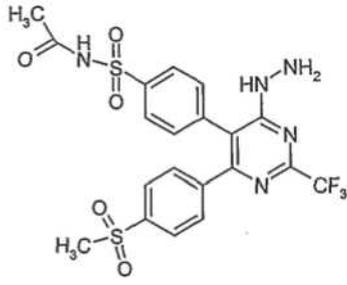
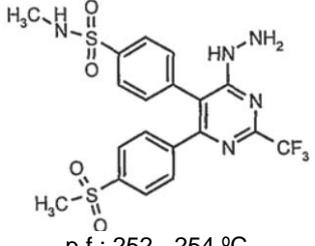
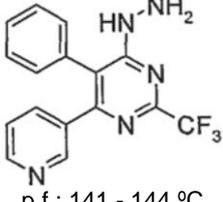
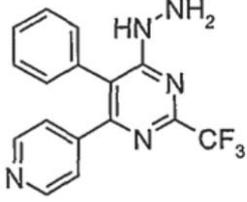
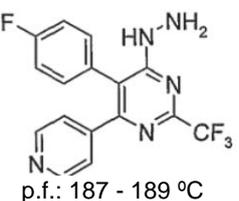
5 Síntesis de 4-{4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il}bencenosulfonohidrazida



- 10 A una suspensión de cloruro de 4-{4-cloro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il}bencenosulfonilo (1 g, 1,9 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 3) en etanol (10 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,195 g, 3,9 mmol), a 0-10 °C en agitación. Se continuó la agitación a la misma temperatura durante 3 horas hasta que la TLC confirmó la finalización de la reacción, usando acetato de etilo y hexano como sistema disolvente. El sólido que reapareció se filtró y se lavó con etanol (5 ml) y finalmente con hexano (10 ml) para proporcionar el compuesto deseado (0,9 g, rendimiento del 91,56 %, 94,49 % de pureza mediante HPLC). P.f. 15 203-206 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,17 (s, 3H), 4,0 (s, 2H, D₂O intercambiable), 7,44-7,46 (d, 3H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,76 - 7,77 (d, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H, D₂O intercambiable). IR (KBr) cm⁻¹: 3353, 1581, 1567. EM m/z: 503,1 (M⁺1).

20 Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 7

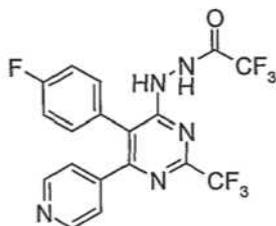
Ej.	Estructura	Datos analíticos
8	<p>p.f.: 183 - 184 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 4,04 (s, 2H, D ₂ O intercambiable), 4,37 (s, 2H, D ₂ O intercambiable), 7,05 - 7,1 (m, 2H), 7,18 - 7,27 (m, 3H), 7,41 - 7,43 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,30 - 8,35 (m, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,77 (s a, 1H, D ₂ O intercambiable). EM m/z: 443 (M ⁺ 1)

Ej.	Estructura	Datos analíticos
9	 <p>p.f.: 255 - 257 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,87 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,65 (s a, 2H, D ₂ O intercambiable), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 3H), 7,84 - 7,86 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 12,05 (s, 1H, D ₂ O intercambiable). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3388, 3209, 1734 y 1583. EM m/z: 530 (M ⁺ 1).
10	 <p>p.f.: 252 - 254 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,06 - 2,07 (d, 3H), 3,15 - 3,17 (s, 3H), 4,61 (s a, 2H, D ₂ O intercambiable), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,42 - 7,44 (m, 3H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,7 - 7,79 (m, 3H), 8,53 (s, 1H, D ₂ O intercambiable). EM m/z: 502,2 (M ⁺ 1).
11	 <p>p.f.: 141 - 144 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 4,09 (s a, 2H, D ₂ O, intercambiable), 6,27 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,16 - 7,19 (m, 3H), 7,41 - 7,72 (m, 3H), 7,25 - 7,74 (m, 1H), 8,47 - 8,5 (m, 2H). EM m/z: 332 (M ⁺ 1).
12	 <p>p.f.: 156 - 159 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 4,08 (s a, 2H, D ₂ O intercambiable), 6,28 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,13 - 7,18 (m, 2H), 7,21 - 7,22 (m, 2H), 8,46 (s, 3H), 8,46 - 8,47 (m, 2H). EM m/z: 332 (M ⁺ 1).
13	 <p>p.f.: 187 - 189 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 4,09 (s a, 2H, D ₂ O intercambiable), 6,24 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,14 - 7,16 (m, 4H), 7,18 - 7,20 (m, 2H), 8,49 - 8,5 (d, 2H). EM m/z: 350,2 (M ⁺ 1).

Ejemplo 14

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-[5-(4-fluorofenil)-6-piridin-4-il-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida

5

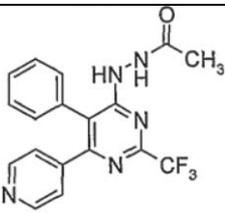
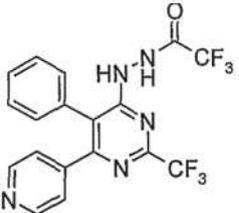


A una solución de 5-(4-fluorofenil)-4-hidrazino-6-piridin-4-il-2-(trifluorometil)pirimidina (0,5 g, 1,43 mmol, ejemplo 13, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 7) en diclorometano (10 ml) se le añadió trifluoroanhídrido acético (0,22 ml, 1,57 mmol) en agitación a -40 °C. Se continuó la agitación a la misma temperatura

10

durante 30 minutos, hasta que la TLC confirmó la finalización de la reacción, usando acetato de etilo y hexano (3:7) como sistema disolvente. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó para proporcionar el compuesto deseado (0,34 g, rendimiento del 53,3 %, 97 % de pureza mediante HPLC). P.f. 240-242 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,17 - 7,35 (m, 6H), 8,49 - 8,50 (d, 2H), 9,3 (s, 1H), 11,7 (s, 1H, D₂O intercambiable). IR (KBr) cm⁻¹: 3678, 3395, 3208 y 1742. EM m/z: 446,1 (M⁺1).

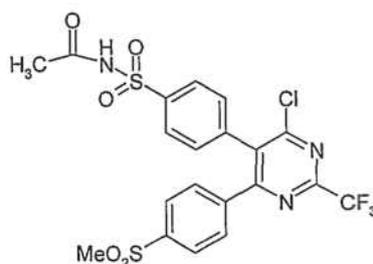
Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 14

Ej.	Estructura	Datos analíticos
15	 <p>p.f.: 197 - 198 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,12 (s, 3H), 7,21 - 7,22 (m, 2H), 7,46 - 7,47 (m, 3H), 8,0 (s, 1H), 8,48 - 8,49 (d, 2H). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3257, 1694, 1577, 1571. EM m/z: 374 (M ⁺ 1).
16		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 7,21 - 7,22 (m, 2H), 7,7.27 - 7,29 (m, 2H), 7,42 - 7,43 (d, 2H), 9,26 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 10,8 (s, 1H, D ₂ O intercambiable). EM m/z: 428 (M ⁺ 1).

10

Ejemplo 17

Síntesis de N-[(4-{4-cloro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il}fenil)sulfonil]acetamida



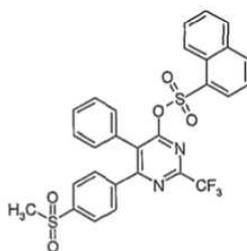
15

Una solución de 4-[4-cloro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida (0,5 g, 1,01 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento PCT/IB03/02879), DMAP (0,01 g) y cloruro de acetilo (0,5 g, 6,36 mmol) se agitaron a 30 °C. La TLC confirmó la finalización de la reacción después de 4 horas de agitación en las mismas condiciones. Posteriormente la masa resultante se vertió en el hielo y el procedimiento descrito para el ejemplo 14 se siguió para proporcionar el compuesto del título (0,252 g, 46,41 %, 98,82 % de pureza mediante HPLC). P.f.: 230 - 235 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,87 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 7,51 - 7,53 (m, 2H), 7,66-7,67 (m, 2H), 7,8 - 7,82 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,14 (s, 1H, D₂O intercambiable). IR (KBr) cm⁻¹: 3150, 1720 y 1525. EM m/z: 533,7(M⁺).

25

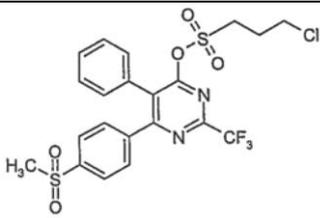
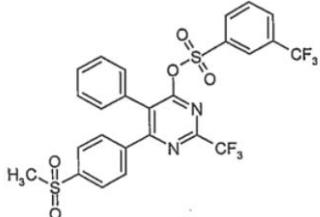
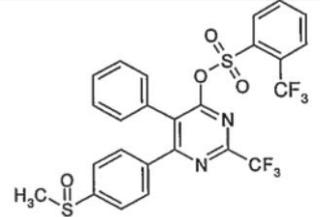
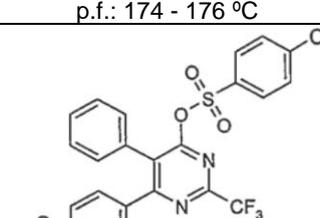
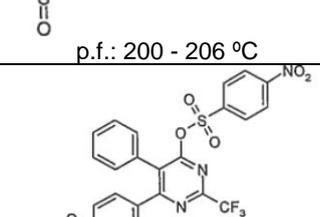
Ejemplo 18

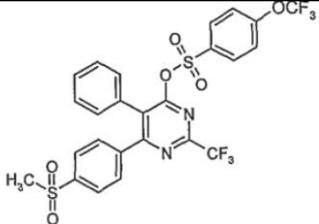
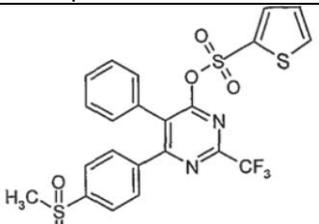
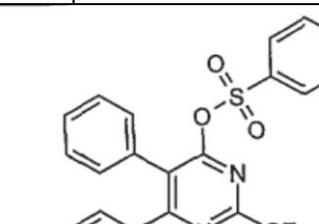
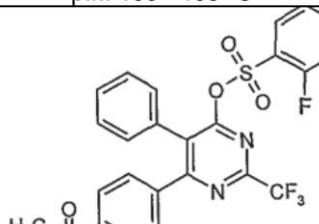
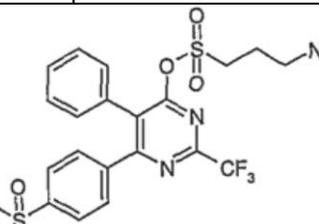
Síntesis de naftalenosulfonato de 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo

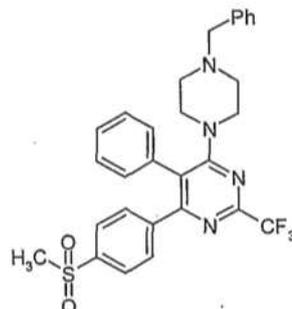


A una solución de 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ol (0,1 g, 0,25 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento PCT/IB03/01289) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de naftalen-1-sulfonyl (0,086 g, 0,37 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Posteriormente se añadió piridina (0,04 ml, 0,5 mmol) en agitación y la agitación se continuó durante 6 horas más a 37 °C. El diclorometano se retiró al vacío y la mezcla resultante se diluyó con agua:acetato de etilo (1:1, 100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,096 g, rendimiento del 67 %), p.f. 204-206 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,99 (s, 3H), 7,12 - 7,14 (d, 2H), 7,26-7,29 (dd, 3H), 7,37 - 7,39 (m, 2H), 7,48 - 7,50 (m, 2H), 7,61 - 7,64 (m, 3H), 7,77 - 7,79(d, 2H), 7,84 - 7,86 (d, 2H), 7,94 - 7,96 (d, 2H). EM m/z: 585,1 (M⁺1).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 18

Ej.	Estructura	Datos analíticos
19	 <p>p.f.: 202 - 204 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,42 - 2,45 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,68 - 3,71 (t, 2H), 3,97 - 4,01 (t, 2H), 7,19-7,86 (m, 9H). EM m/z: 535,5 (M ⁺ 1).
20	 <p>p.f.: 174 - 176 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,02 (s, 3H), 7,18 - 7,20 (d, 2H), 7,21 - 7,26 (dd, 3H), 7,41 - 7,43 (m, 2H), 7,55 - 7,57 (dd, 1H), 7,76 - 7,81 (dd, 2H), 7,97-8,44 (m, 3H). EM m/z: 603,54 (M ⁺ 1).
21	 <p>p.f.: 174 - 176 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,02 (s, 3H), 7,17 - 7,20 (d, 2H), 7,21 - 7,26 (dd, 3H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,81 - 7,83 (m, 4H), 7,84 - 7,86 (dd, 1H), 8,41 - 8,43 (dd, 1H). EM m/z: 603,51 (M ⁺ 1).
22	 <p>p.f.: 200 - 206 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,47 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 7,17 - 7,20 (d, 2H), 7,21 - 7,26 (dd, 3H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,81 - 7,83 (m, 4H), 7,84 - 7,86 (dd, 1H), 8,41 - 8,43 (dd, 1H). EM m/z: 603,51 (M ⁺ 1).
23	 <p>p.f.: 205 - 208 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,02 (s, 3H), 7,18 - 7,20 (d, 2H), 7,21 - 7,26 (dd, 3H), 7,41 - 7,43 (m, 2H), 7,55 - 7,57 (dd, 1H), 7,76 - 7,81 (dd, 2H), 7,97 - 8,44 (m, 3H). EM m/z: 603,54 (M ⁺ 1).

Ej.	Estructura	Datos analíticos
24	 <p>p.f.: 165 - 168 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,00 (s, 3H), 7,17 - 7,20 (d, 2H), 7,21 - 7,26 (dd, 3H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,81 - 7,80 (m, 4H), 7,84 - 7,87 (dd, 1H), 8,40 - 8,42 (dd, 1H). EM m/z: 603,51 (M ⁺ 1).
25	 <p>p.f.: 184 - 188 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,03 (s, 3H), 7,17 - 7,20 (d, 2H), 7,21 - 7,26 (dd, 3H), 7,81 - 7,83 (m, 4H), 7,84 - 7,86 (dd, 1H), 8,41 - 8,43 (dd, 1H). EM m/z: 603,51 (M ⁺ 1).
26	 <p>p.f.: 193 - 195 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,01 (s, 3H), 7,17 - 7,20 (d, 2H), 7,21 - 7,24 (dd, 3H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,81 - 7,83 (m, 4H), 7,84 - 7,86 (dd, 1H), 8,41 - 8,43 (dd, 1H). EM m/z: 603,51 (M ⁺ 1).
27	 <p>p.f.: 200 - 204 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,01 (s, 3H), 7,17 - 7,20 (d, 2H), 7,21 - 7,24 (dd, 3H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,81 - 7,83 (m, 4H), 7,84 - 7,86 (dd, 1H), 8,41 - 8,43 (dd, 1H). EM m/z: 603,51 (M ⁺ 1).
28	 <p>Material pegajoso</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,88 - 0,89 (m, 2H), 1,25 - 1,28 (t, 2H), 1,33-1,38 (t, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 7,04 - 7,74 (m, 9H). EM m/z: 544,59 (M ⁺ 1).

Ejemplo 29**Síntesis de 6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-4-(N-bencil-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina**

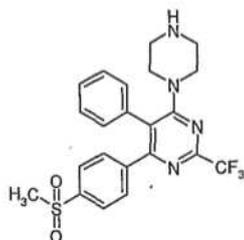
5

A una suspensión de Pd₂(dba)₃ (0,443 g, 0,484 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-dinaftilo (0,151 g, 0,242 mmol) a 37 °C en agitación. Después de 10 minutos de agitación, la solución resultante se añadió a una suspensión de N-bencil piperazina (2,51 ml, 14,55 mmol), 4-cloro-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (5 g, 12,12 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento PCT/IB03/02879) y carbonato de cesio (5,53 g, 16,9 mmol) en tolueno (80 ml) en agitación. Posteriormente la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas y se filtró. El sólido obtenido se lavó vigorosamente con acetato de etilo y la fase orgánica resultante se lavó sucesivamente con agua (100 ml x 3) y salmuera (200 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, rendimiento del 82,21 %).

15

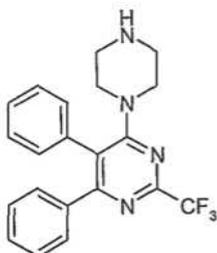
Preparación 2**Método A:**

20

Síntesis de 6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-4-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidina

A una solución de 6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-4-(N-bencil-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (5 g, 9 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se le añadió diisopropil etilamina (2,5 ml, 18 mmol) en agitación a 0 °C. Más tarde se añadió cloroformiato de 1-cloro-etilo (1,35 ml, 13,5 mmol) a lo anterior, en agitación y la agitación se continuó adicionalmente a 37 °C durante 5 horas. Posteriormente se evaporó diclorometano hasta sequedad y se añadió gota a gota metanol (20 ml) a la masa resultante, que se calentó a reflujo durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se filtró; el sólido obtenido se lavó con hexano (100 ml) y diisopropil éter (50 ml) para dar el compuesto del título (4 g, rendimiento del 95,9 %).

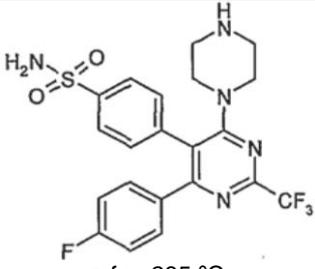
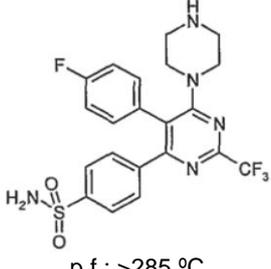
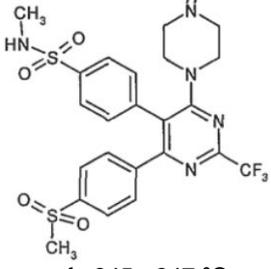
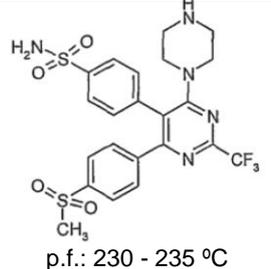
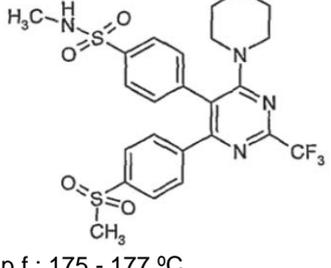
30

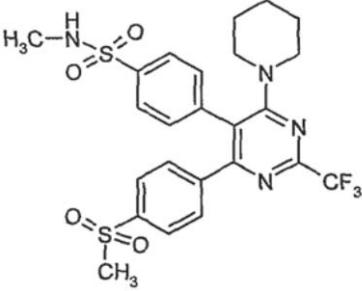
Método B:

35

Se añadió piperazina (4,12 g, 47,8 mmol) a una solución de 4-cloro-5,6-difenil-2-trifluorometilpirimidina (4,0 g, 11,95 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento PCT/IB03/02879) en acetonitrilo (30 ml) en agitación a 37 °C. La TLC confirmó la finalización de la reacción después de 2 horas y después la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, rendimiento del 76,25 %, 100 % de pureza mediante HPLC). P.f.: 160-162 °C. RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2,5 (s, 4H), 3,16 (t, 4H), 7,07 - 7,08 (m, 2H), 7,17 - 7,31 (m, 9H, 1H, D₂O intercambiable). IR cm⁻¹ (KBr): 3304, 3058 y 1559. EM m/z: 385,2 (M⁺1).

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 2

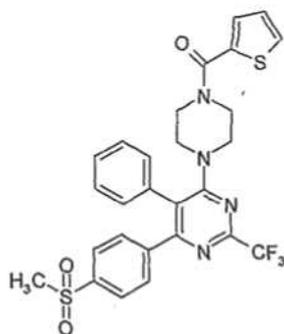
Ej.	Estructura	Datos analíticos
30	 <p>p.f.: >285 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,98 (s, 4H), 3,35 - 3,42 (m, 4H), 7,36 - 7,38 (m, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 2H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,77 - 7,79 (m, 2H), 9,24 (s, 2H, D ₂ O intercambiable). EM m/z: 482,1 (M ⁺ 1).
31	 <p>p.f.: >285 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 3,01 (s, 4H), 3,42 (s, 4H), 7,1 - 7,11 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 3H), 7,38 - 7,41 (m, 2H), 7,75 - 7,77 (s, 3H), 9,0 (s, 2H, D ₂ O intercambiable). EM m/z: 482,1 (M ⁺ 1).
32	 <p>p.f.: 245 - 247 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,09 (s, 4H), 2,7 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,22 - 3,32 (d, 4H), 7,35 - 7,37 (m, 2H), 7,51 - 7,55 (m, 3H), 7,62 - 7,64 (m, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 2H). EM m/z: 556,1 (M ⁺ 1).
33	 <p>p.f.: 230 - 235 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,15 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 3,47 (s, 4H), 4,5 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,26 (s, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 3H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,77 - 7,79 (m, 4H). EM m/z: 542,1 (M ⁺ 1).
34	 <p>p.f.: 175 - 177 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,4 - 2,41 (d, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,34 - 3,37 (m, 4H), 3,58 - 3,6 (m, 4H), 4,1 - 4,3 (m, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,78 - 7,8 (m, 3H). IR cm ⁻¹ (KBr): 3205, 2886, 2856, 1693 y 1557. EM m/z: 557,1 (M ⁺).

Ej.	Estructura	Datos analíticos
35	 <p>p.f.: 204 - 206 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,19 - 1,22 (m, 4H), 1,56 - 1,62 (m, 2H), 2,39 - 2,41 (d, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,29 - 3,31 (m, 4H), 4,13 - 4,15 (m, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,26 - 7,29 (m, 2H), 7,442 - 7,446 (m, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,74 - 7,78 (m, 3H). IR cm ⁻¹ (KBr): 3280, 2938, 2851, 1561 y 1525. EM m/z: 555 (M ⁺).

Preparación 3

Preparación de 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil) pirimidina

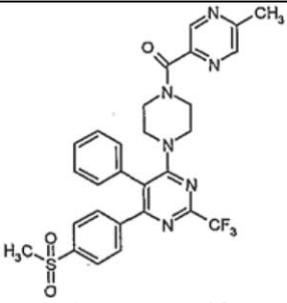
5

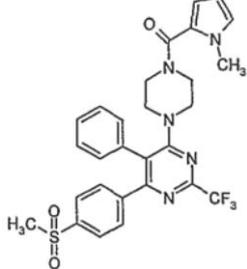
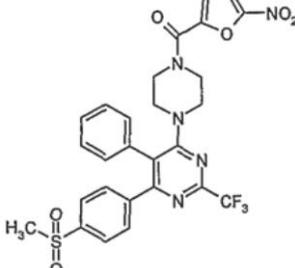
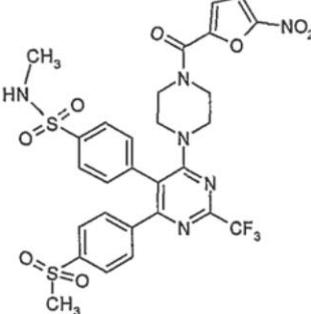
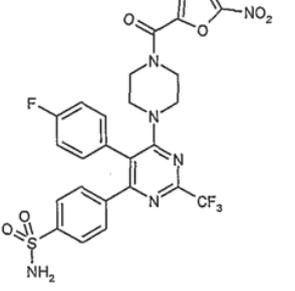
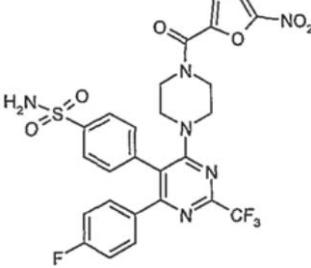


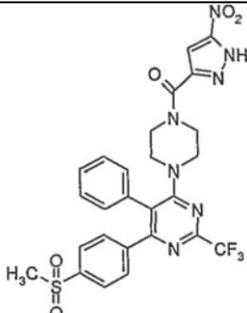
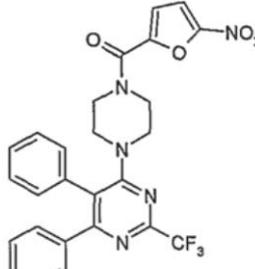
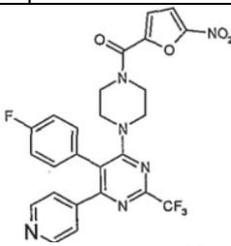
A una solución de 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidina (0,2 g, 0,43 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación 2) en dimetilformamida (20 ml) se le añadió ácido tiofeno-2-carboxílico (0,149 g, 0,78 mmol) en agitación a 37 °C y entonces, después de 10 minutos se añadieron EDCI (0,149 g, 0,78 mmol) y HOBt (0,023 g, 0,173 mmol). Además, se añadió TEA (0,179 ml, 2,9 mmol) a la solución transparente resultante y se agitó durante 18 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución al 10 % de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml) respectivamente y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del disolvente y la purificación mediante cromatografía en columna (MeOH al 0,4 %:DCM) dio el compuesto del título (0,12 g, rendimiento del 48,6 %), p.f. 189-194 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,98 (s, 3H), 3,4 - 3,41 (t, 4H), 3,66 - 3,68 (t, 4H), 7,02 - 7,77 (m, 12H). EM m/z: 573,2 (M⁺¹).

20

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 3

Ej.	Estructura	Datos analíticos
36	 <p>p.f.: 163 - 168 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,67 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,43 - 3,45 (t, 4H), 3,63 - 3,64 (t, 2H), 3,68 - 3,7 (t, 2H), 7,11 - 8,84 (m, 11H). EM m/z: 583,2 (M ⁺¹).

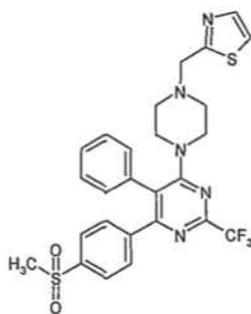
Ej.	Estructura	Datos analíticos
37	 <p>p.f.: 235 - 238 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,98 (s, 3H), 3,37 - 3,39 (t, 4H), 3,63 - 3,67 (t, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,95 - 7,77 (m, 11H). EM m/z: 570,63 (M ⁺ 1).
38	 <p>p.f.: 158 - 161 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,99 (s, 3H), 3,49 - 3,51 (t, 4H), 3,82 - 3,83 (t, 4H), 7,13 - 7,18 (m, 3H), 7,26-7,34 (m, 6H), 7,76 - 7,78 (dd, 2H). EM m/z: 602,1 (M ⁺ 1).
39	 <p>p.f.: 114 - 118 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,43 - 2,44 (d, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,47 (s, 4H), 3,71 - 3,85 (d, 4H), 4,39 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,19 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,43 - 7,45 (m, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 2H), 7,79 - 7,81 (d, 3H). EM m/z: 695,1 (M ⁺ 1).
40	 <p>p.f.: 250 - 253 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 3,35 (s, 4H), 3,54 - 3,67 (d, 4H), 7,06 - 7,16 (m, 5H), 7,23 - 7,24 (d, 1H), 7,35 - 7,73 (m, 3H), 7,74 - 7,78 (m, 3H). EM m/z: 621,2 (M ⁺ 1).
41	 <p>p.f.: 225 - 227 °C</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 3,36 (s, 4H), 3,33 - 3,67 (d, 4H), 7,13 - 7,21 (m, 4H), 7,26 - 7,4 (m, 4H), 7,72 - 7,74 (d, 4H). EM m/z: 621,2 (M ⁺ 1).

Ej.	Estructura	Datos analíticos
42	 <p>p.f.: 127 - 132 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,99 (s, 3H), 3,48 - 3,51 (t, 4H), 3,87 - 3,88 (t, 4H), 7,12 - 7,13 (m, 1H), 7,14 - 7,15 (t, 2H), 7,26 - 7,28 (m, 5H), 7,76 - 7,78 (dd, 2H). EM m/z: 602,3 (M ⁺ 1).
43	 <p>p.f.: 230 - 233 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,37 - 3,45 (d, 4H), 3,63 - 3,81 (d, 4H), 7,13 - 7,26 (m, 8H), 7,30 - 7,33 (m, 4H). EM m/z: 524,1 (M ⁺ 1).
44	 <p>p.f.: 185 - 187 °C</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,43 - 3,51 (d, 4H), 3,68 - 3,87 (d, 4H), 7,02 - 7,15 (m, 7H), 7,34 - 7,35 (d, 1H), 8,49-8,5 (d, 2H). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3428, 1633. EM m/z: 543,1 (M ⁺ 1).

Ejemplo 45

Síntesis de 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-[4-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil) pirimidina

5



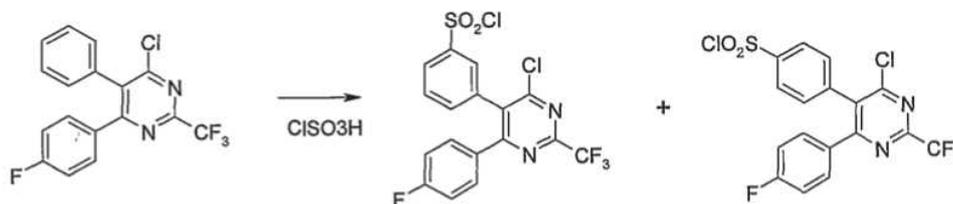
A una solución de 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidina (0,2 g, 0,43 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación 2) en dicloroetano (25 ml) se le añadió tiazol-2-carboxaldehído (0,144 g, 1,3 mmol) en agitación a 37 °C. Después de cinco minutos, se añadió triacetoxi borohidruro sódico (0,364 g, 1,72 mmol) a la mezcla de reacción y entonces, después de 10 minutos, se añadió a la misma ácido acético (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 36 horas en las mismas condiciones. Posteriormente la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo:agua (1:1, 100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El sólido obtenido tras la evaporación se purificó por cromatografía en columna usando metanol:diclorometano (0,5:99,5) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,11 g, rendimiento del 45,6 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 - 0,89 (m, 2H), 1,25 - 1,28 (t, 2H), 1,33 - 1,38 (t, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 7,04 - 7,74 (m, 9H). EM m/z: 544,59 (M⁺1).

Preparación 4

Preparación de clorhidrato de 3-[4-(4-fluorofenil)-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benceno sulfonamida (Clorhidrato del ejemplo 50) y clorhidrato de 4-[4-(4-fluorofenil)-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida (ejemplo-30).

Etapa 1:

Preparación de cloruro de 3-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonilo y cloruro de 4-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonilo



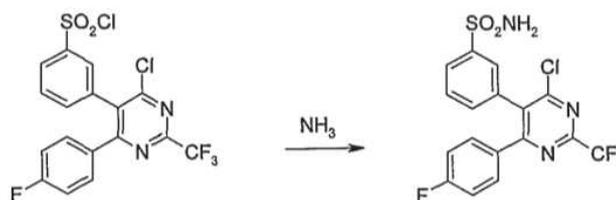
Se añadió 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (30 g, 0,085 mol) a ácido clorosulfónico frío (200 ml, 3,0 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se vertió en hielo picado (~3 kg) y se extrajo con diclorometano (1000 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico (7 %, 1000 ml) y con una solución de salmuera (500 ml). El material en bruto obtenido después de la evaporación se recristalizó en hexano-EtOAc para obtener los cloruro de sulfonilo *para* y *meta* sustituidos puros. Sin embargo, el producto en bruto que contenía mezcla de isómeros *meta* y *para* se usó tal como en los ejemplos mencionados a continuación a menos que se mencione los contrario.

Cloruro de 3-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ : 6,97 - 7,01 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,63 - 7,65 (d, 1H), 7,71 - 7,74 (t, 1H), 7,90 - 7,91 (s, 1H), 8,10 - 8,12 (d, 1H).

Cloruro de 4-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ : 6,97 - 7,01 (m, 2H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,50 - 7,53 (d, 2H), 8,11 - 8,13 (d, 2H).

Etapa 2a:

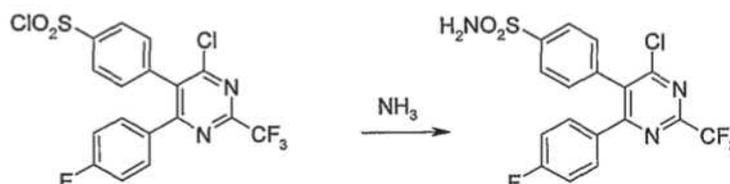
Síntesis de 3-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida.



El grupo cloruro de sulfonilo se convierte en el grupo sulfonamido mediante tratamiento con gas de amonio en condiciones frías (0-5 °C) disolviendo la sustancia en diclorometano. Posteriormente la mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml) y después con una solución de salmuera; la evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,14 - 7,18 (m, 2H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 7,48 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 7,56 (d, 1H), 7,62 - 7,66 (t, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,88 (d, 1H); EM m/z: 433 (M⁺+1).

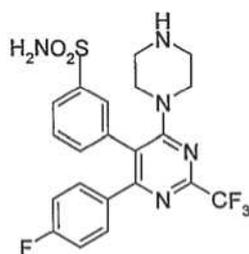
Etapa 2b:

Preparación de 4-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida.



De forma análoga se preparó 4-[6-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida a partir de 4-cloro-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina que a su vez se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento PCT/IB03/02879). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,16 - 7,21 (m, 2H), 7,38 - 7,41 (m, 2H), 7,48 (s a, 2H, D_2O intercambiable), 7,57 (d, 2H), 7,86 (d, 2H). EM m/z: 432 (M^+).

5

Ejemplo 50**Síntesis de 3-[4-(4-fluorofenil)-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida.**

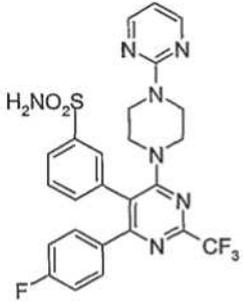
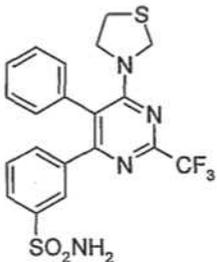
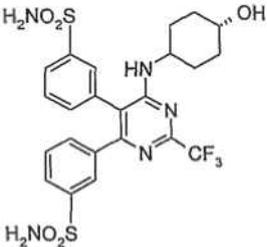
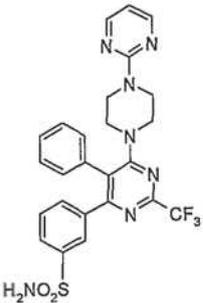
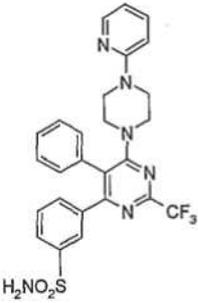
10

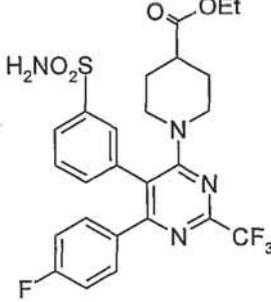
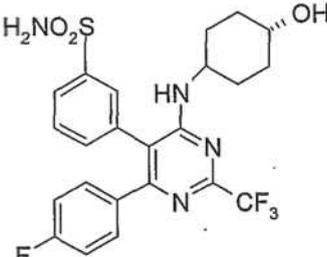
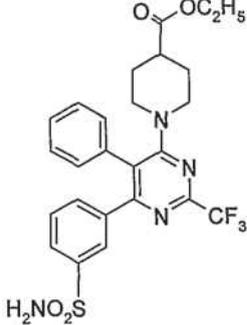
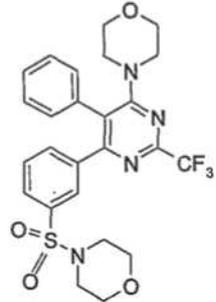
La solución de 3-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida (0,1 g, 0,24 mmol, preparada de acuerdo con el proceso descrito anteriormente en la preparación 4, Etapa 2a), en acetonitrilo (2 ml) se trató con piperazina (0,104 g, 1,203 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, y después se evaporó para obtener el compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,58 (s, 4H), 3,19 (s, 4H), 7,03 - 7,14 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (s a, D_2O intercambiable, 2H), 7,46 - 7,50 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,73 (d, 1H). EM m/z: 482,1 (M^{+1}).

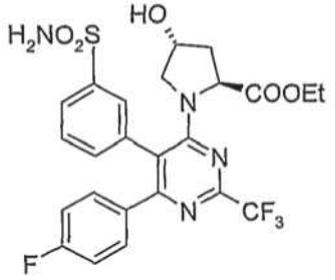
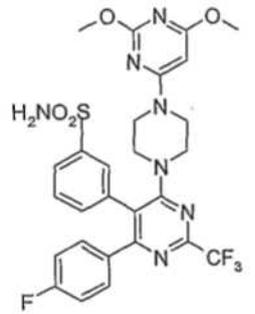
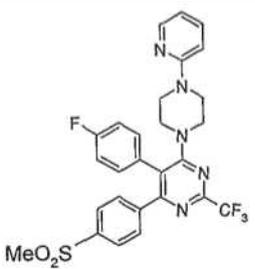
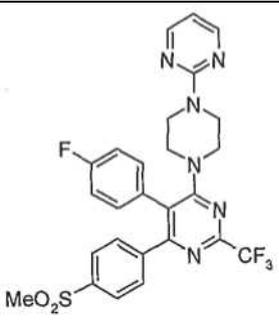
15

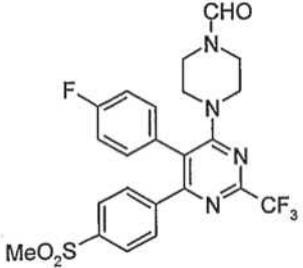
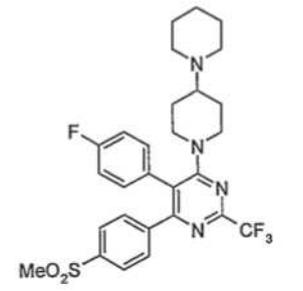
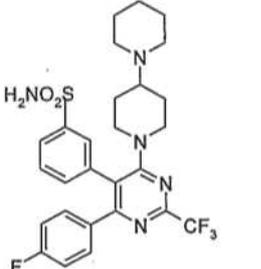
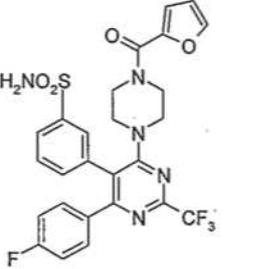
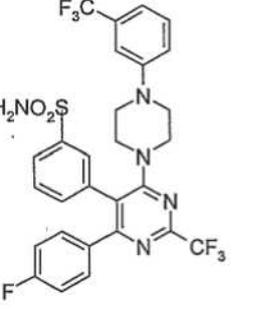
20 **Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior.**

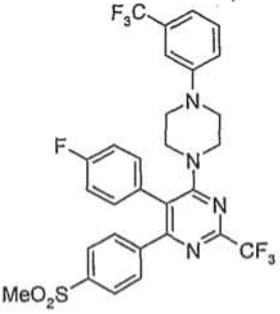
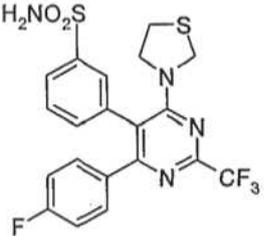
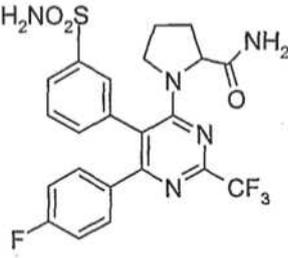
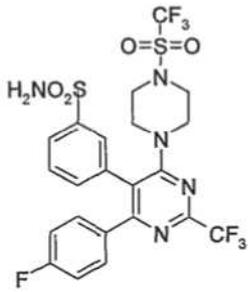
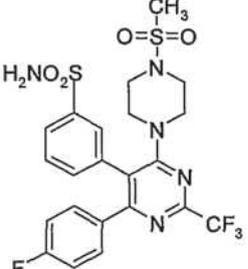
51		RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,52 - 2,54 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 4H), 7,73 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,81 (s, 1H). EM m/z: 464,1 (M^+).
52		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,56 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 7,02 - 7,09 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 5H), 7,72 - 7,75 (d, 3H), 7,81 (s, 1H). EM m/z: 543,0 (M^{+1}).
53		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,44 (s, 8H), 6,61 - 6,66 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 8,17 (d, 2H). EM m/z: 559,1 (M^{+1}).

54		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,38 - 3,41 (m, 4H), 3,71 - 3,74 (m, 4H), 6,61 - 6,66 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 8,29 (d, 2H); EM m/z: 560,1 (M⁺1).</p>
55		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,94 - 2,97 (m, 2H), 3,60 - 3,63 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 7,06 - 7,08 (m, 2H), 7,18 - 7,21 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,82 (d, 1H). EM m/z: 467,0 (M⁺1).</p>
56		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20 - 1,25 (m, 4H), 1,42 - 1,49 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,77 (a, 1H, D₂O intercambiable), 5,14 (a, 1H, D₂O intercambiable), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,75 - 7,77 (d, 2H), 7,88 - 7,95 (m, 4H). EM m/z: 572,0 (M⁺1).</p>
57		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,36 - 3,42 (m, 4H), 3,72 - 3,81 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,82 - 7,85 (t, 1H), 8,28 - 8,31 (m, 2H). EM m/z: 541,8 (M⁺).</p>
58		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,45 (m, 8H), 6,62 - 6,64 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,20 - 7,26 (m, 3H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 7,40 (s a, 2H), 7,48 - 7,53 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,05 (d, 1H). EM m/z: 540,9 (M⁺).</p>

59		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,03 (t, 3H), 1,39 - 1,47 (m, 2H), 1,66 - 1,69 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,84 - 2,90 (m, 2H), 3,66 - 3,69 (m, 2H), 4,00 - 4,06 (c, 2H), 7,03 - 7,07 (m, 2H), 7,14 - 7,15 (m, 2H), 7,36 (a, 2H, D₂O intercambiabile), 7,37 - 7,39 (d, 1H), 7,49 - 7,53 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,73 - 7,75(d, 1H). EM m/z: 553,1 (M⁺1)</p>
60		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,21 - 1,39(m, 4H), 1,79 (m, 4H), 3,3 - 3,35 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,53 - 4,54 (a, 1H, D₂O intercambiabile), 6,27 (a, 1H, D₂O intercambiabile), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 7,19 - 7,23 (m, 2H) 7,33 (a, 2H, D₂O ex), 7,40 (d, 1H), 7,53 - 7,61 (m, 2H), 7,79 (d, 1H). EM m/z: 511,0 (M⁺1).</p>
61		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,13 - 1,16 (t, 3H), 1,41 - 1,44 (m, 2H), 1,66 - 1,68 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,84 - 2,89 (m, 2H), 3,65 - 3,67 (m, 2H), 4,02 - 4,05 (c, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 3H), 7,33 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,70 (m, 2H), 7,72 - 7,74 (m, 2H). EM m/z: 535,1 (M⁺1).</p>
62		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,21 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 7,10 - 7,12 (m, 2H), 7,23 - 7,25 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 7,76 (d, 1H). EM m/z: 535,1 (M⁺1).</p>
63		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,32 (m, 4H), 3,47 (m, 4H), 7,05 - 7,15 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (s a, 1H, D₂O intercambiabile), 7,47-7,51 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,76 (s, 1H). EM m/z: 483 (M⁺1).</p>

64		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,82 - 0,87 (m, 3H), 1,15 - 1,27 (m, 3H), 1,70 - 1,79 (m, 1H), 4,93 (s a, 1H, D₂O intercambiabile), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 7,14 - 7,18 (m, 2H), 7,39 - 7,47 (m, 4H), 7,71 - 7,73 (m, 2H). EM m/z: 483 (M⁺1).</p>
65		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,17 - 1,27 (t, 3H), 1,86 - 1,89 (m, 1H), 2,08 - 2,14 (m, 2H), 2,66 - 2,68 (m, 1H), 4,13 (c, 2H), 4,68 - 4,70 (m, 1H), 5,09 (a, 1H, D₂O intercambiabile), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 7,18 - 7,21 (m, 2H), 7,25 - 7,28 (a, 2H, D₂O intercambiabile), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,75 - 7,77 (m, 2H). EM m/z: 555,1 (M⁺1).</p>
66		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,38 (s, 4H), 3,51 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,89 - 6,93 (m, 2H), 7,07 - 7,10 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,51 - 7,53 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,87 (d, 1H). EM m/z: 619,8 (M⁺1).</p>
67		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,99 (s, 3H), 3,47 (s, 8H), 6,60 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 4H), 7,33 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,15 (d, 1H). EM m/z: 558,1 (M⁺1).</p>
68		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,99 (s, 3H), 3,44 (t, 4H), 3,73 (t, 4H), 6,53 (t, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 4H), 7,33 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,29 (d, 2H). EM m/z: 559,1 (M⁺1).</p>

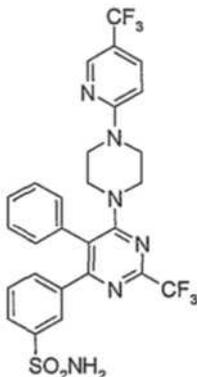
69		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,00 (s, 3H), 3,27 - 3,32 (m, 4H), 3,40 - 3,46 (m, 4H), 7,05 - 7,10 (m, 4H), 7,33 (d, 2H), 7,80 (m, 2H), 8,03 (s, 1H). EM m/z: 509,1 (M⁺1).</p>
70		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 - 1,42 (m, 4H), 1,74 (d, 2H), 2,39 (t, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,69 (t, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,95 (d, 4H), 6,99 - 7,05 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 7,77 (d, 2H). EM m/z: 563,2 (M⁺1).</p>
71		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,88 - 1,91 (m, 8H), 2,02 - 2,07 (m, 4H), 2,68 - 2,71 (m, 5H), 3,62 - 3,65 (m, 2H), 6,90 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 2H), 7,36 - 7,40 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (d, 1H); EM m/z: 564,2 (M⁺1).</p>
72		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,38 (s, 4H), 3,74 (s, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,91 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,08 - 7,11 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,47 - 7,50 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,92 (d, 1H). EM m/z: 576,1 (M⁺1).</p>
73		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,14 (d, 4H), 3,47 (s, 4H), 6,91 (t, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,08 - 7,11 (m, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 4H), 7,52 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (d, 1H). EM m/z: 626,1 (M⁺1).</p>

74		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,00 (s, 3H), 3,14 (d, 4H), 3,51 (d, 4H), 6,99 - 7,11 (m, 7H), 7,33 (d, 3H), 7,80 (d, 2H). HPLC (pureza): 96,4 %. EM m/z: 625,1 (M⁺1).</p>
75		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,93 - 2,96 (m, 2H), 3,57 - 3,62 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 6,87 - 6,91 (m, 2H), 7,07 - 7,12 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,86 (d, 2H). HPLC (pureza): 89 %. EM m/z: 485,0 (M⁺1).</p>
76		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,94 - 2,08 (m, 6H), 3,84 (d, 1H), 6,85 (t, 3H), 7,06 - 7,10 (m, 3H), 7,52 (s a, 2H), 7,84 (d, 2H). EM m/z: 510,1 (m⁺+1).</p>
77		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,40 (s, 8H), 6,90 - 6,94 (m, 2H), 7,00 - 7,12 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,90 (d, 1H). EM m/z: 614,0 (M⁺1).</p>
78		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,83 (s, 3H), 2,99 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 7,06 - 7,17 (m, 4H), 7,31 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,80 (s, 1H). EM m/z: 560,1 (M⁺1).</p>

Etapa 2:

Síntesis de 3-[6-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]benceno-sulfonamida.

5



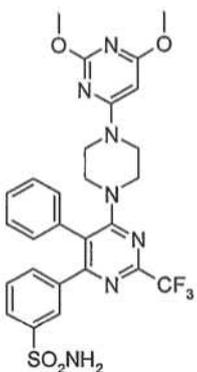
La solución de 3-[6-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida (0,1 g, 0,242 mM) en piridina (2 ml) se trató con 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina (0,3 g, 0,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en hielo picado, que contenía dos gotas de ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con acetato de etilo (25 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo mediante purificación cromatográfica en columna del material en bruto con acetato de etilo al 30 % en hexano. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,33 - 3,37 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 6,86 - 6,88 (d, 1H), 7,10 - 7,12 (d, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 7,35 - 7,37 (m, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 3H), 8,38 (s, 1H). EM m/z: 608,8 (M⁺).

15

Ejemplo 83

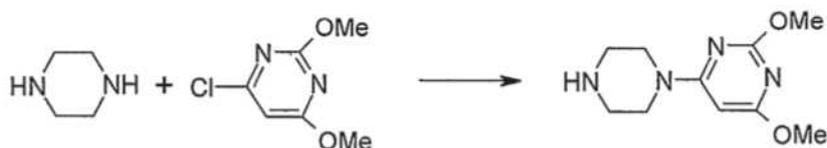
Síntesis de 3-[6-{4-[2,6-dimetoxipirimidin-4-il]piperazin-1-il}-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]benceno-sulfonamida.

20

**Etapa 1:**

25

Preparación de 2,4-dimetoxi-6-piperazin-1-ilpirimidina.



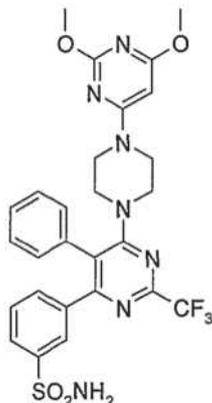
Se trató piperazina (1,23 g, 14,32 mmol) con 6-cloro-2,4-dimetoxipirimidina (0,5 g, 2,86 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se evaporó para formar el compuesto requerido.

30

Etapa 2:

Síntesis de 3-[6-{4-[2,6-dimetoxipirimidin-4-il]piperazin-1-il}-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida.

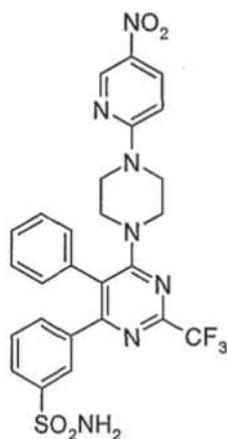
5



La solución de 3-[6-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida (0,1 g, 0,242 mmol) en piridina (1,5 ml) se trató con 2,4-dimetoxi-6-piperazin-1-ilpirimidina (0,081 g, 0,363 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó para formar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,39 - 3,41 (m, 4H), 3,51 - 3,52 (m, 4H), 3,87 - 3,88 (s, 6H), 7,07 - 7,09 (d, 2H), 7,20 - 7,26 (m, 3H), 7,30 - 7,32 (m, 1H), 7,47 - 7,61 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 2H). EM m/z: 601,8 (M⁺).

15 **Ejemplo 84**

Síntesis de 3-[6-14-[5-(nitro)piridin-2-il]piperazin-1-il]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida.

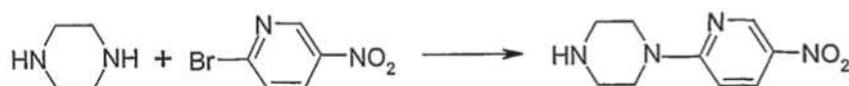


20

Etapa 1:

Preparación de 1-(5-nitropiridin-2-il)piperazina.

25

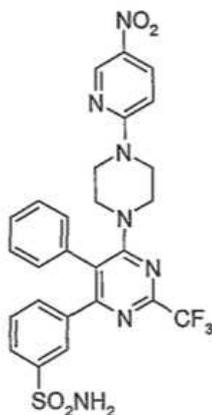


Se trató 2-bromo-5-nitropiridina (0,3 g, 1,48 mmol) con piperazina (0,64 g, 7,89 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó para formar el producto.

30

Etapa 2:**Síntesis de 3-[6-[4-[5-(nitro)piridin-2-il]piperazin-1-il]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida**

5

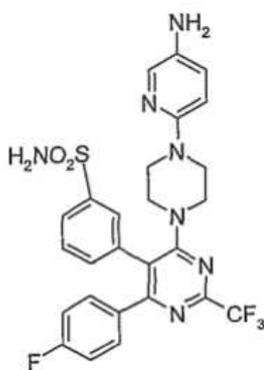


La solución de 3-[6-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida (0,1 g, 0,242 mmol) en piridina (2 ml) se trató con 1-(5-nitropiridin-2-il)piperazina (0,075 g, 0,363 mmol) y se agitó durante 11 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó para dar el material en bruto. La purificación por cromatografía en columna (elución con acetato de etilo al 70 % en hexano) produjo el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,45 - 3,46 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 6,52 - 6,54 (d, 1H), 7,08 - 7,11 (d, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,32 - 7,34 (d, 1H), 7,40 - 7,42 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 1H), 8,21 - 8,23 (d, 1H), 8,99 (s, 1H). EM m/z: 585,8 (M⁺).

15

Ejemplo 85**Síntesis de 3-[6-[4-[5-(amino)piridin-2-il]piperazin-1-il]-4-[4-fluorofenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida.**

20



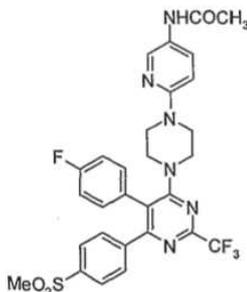
Se recogió 3-[6-[4-[5-(nitro)piridin-2-il]piperazin-1-il]-4-[4-fluorofenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida (0,13 g, 0,22 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y a esto se le añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (0,145 g, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en hielo picado, se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La evaporación del disolvente produjo el producto requerido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,13 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 4,58 (a, 2H, D₂O intercambiable), 6,57 - 6,59 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 7,12 - 7,14 (m, 2H), 7,39 (a, 2H, D₂O intercambiable), 7,41 (d, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,73 - 7,77 (m, 2H). EM m/z: 574,1 (M⁺1).

30

Ejemplo 86

Síntesis de 4-[5-(acetilamino)piridin-2-il]piperazin-1-il-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina

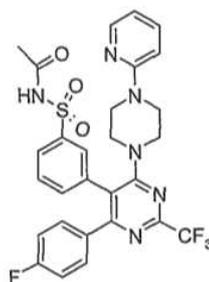
5



Se trató 4-cloro-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina (0,15 g, 0,35 mmol) con 1-(5-nitropiridin-2-il)piperazina (0,087 g, 0,418 mmol) y diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,35 mmol), acetonitrilo (2,5 ml) y se calentó a 60-65 °C durante 2 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se precipitó mediante la adición de diisopropil éter (2 ml). El sólido obtenido anteriormente (0,11 g, 0,182 mmol) se recogió en ácido acético (2 ml) y se añadió al mismo dihidrato de cloruro de estaño (II) (0,123 g, 0,182 mmol). La agitación se continuó durante 11 horas adicionales y después la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Después de la neutralización con bicarbonato sódico, la fase orgánica se evaporó para obtener el material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2 % en diclorometano) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,99 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,29 - 3,40 (m, 8H), 6,77 (d, 1H), 7,19 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 9,77 (s, 1H, D₂O intercambiable). EM m/z: 615,1 (M⁺1).

20 Ejemplo 87

Síntesis de N-({3-[4-(5-piridin-2-il)piperazin-1-il]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil}sulfonyl)acetamida.



Se trató 3-[4-(5-piridin-2-il)piperazin-1-il]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzenosulfonamida (0,1 g, 0,178 mmol) con cloruro de acetilo (0,35 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 horas. Posteriormente se vertió en hielo picado, se extrajo con diclorometano (25 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se evaporó para formar el compuesto requerido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,81 (s, 3H), 3,32 - 3,37 (m, 8H), 6,62 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,02 - 7,07 (m, 2H), 7,11 - 7,14 (m, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 12,09 (s a, 1H, D₂O intercambiable). EM m/z: 601,1 (M⁺1).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

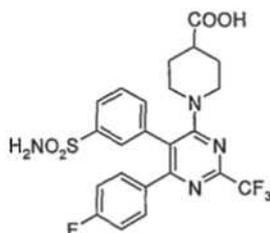
35

88		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,02 - 1,05 (t, 3H), 2,18 - 2,24 (c, 2H), 3,45 - 3,49 (m, 8H), 6,60 - 6,65 (m, 2H), 6,85 - 6,89 (m, 2H), 7,08 - 7,10 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,12(d, 1H). EM m/z: 615,1 (M ⁺ 1).
----	--	--

Ejemplo 89

Síntesis de ácido 1-{5-[3-(aminosulfonil)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxílico.

5



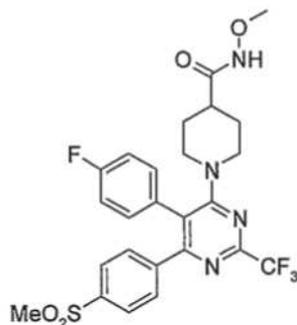
Una solución de 1-{5-[3-(aminosulfonil)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (0,4 g, 0,725 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (0,036 g, 0,87 mmol) en agua (0,2 ml) y se agitó durante 17 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con diclorometano (25 ml). La evaporación de la fase orgánica proporcionó el producto requerido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,39 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 2,84 - 2,89 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 7,02 - 7,07 (m, 2H), 7,07 - 7,13 (m, 2H), 7,37 - 7,39 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,72 - 7,74 (d, 1H), 12,25 (a, 1H, D₂O intercambiable). EM m/z: 525,0 (M⁺1).

15

Ejemplo 90

Síntesis de 4-[4-(metoxiaminocarbonil)piperidin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina.

20



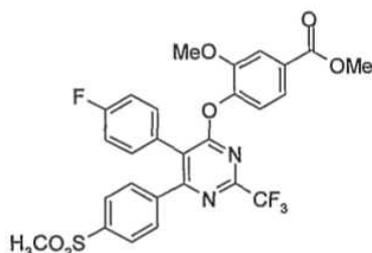
Una solución de ácido 1-{5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxílico (0,15 g, 0,30 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con clorhidrato de O-metil hidroxilamina (0,028 g, 0,30 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,127 g, 0,663 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,008 g, 0,066 mmol) y diisopropiletilamina (0,042, 0,33 mmol). Después de 2 horas de agitación la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La evaporación de la fase orgánica proporcionó el compuesto requerido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,73 - 2,78 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,81 - 3,84 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 5H), 7,75 (d, 2H), 11,01 (a, 1H, D₂O intercambiable). EM m/z: 535,1 (M⁺1).

30

Ejemplo 91

Síntesis de 3-metoxi-4-({6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi)benzoato de metilo.

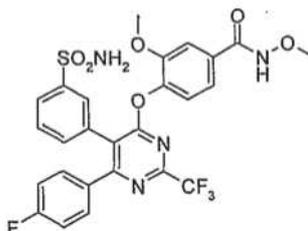
35



Se agitaron 4-cloro-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina (0,5 g, 1,63 mmol), vainillato de metilo (0,423 g, 2,33 mmol), carbonato potásico (0,24 g, 1,74 mmol) y acetonitrilo (7 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Además, se añadieron carbonato potásico (0,08 g, 0,58 mmol) y éster vainílico (0,12 g, 0,66 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento a reflujo durante 4 horas más. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con una solución de salmuera. La evaporación de la fase orgánica produjo el producto requerido. RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 3,24 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 2H), 7,61 - 7,69 (m, 4H), 7,91 (d, 2H). EM m/z: 576,8 (M⁺1).

10 Ejemplo 92

Síntesis de 3-metoxi-4-((6-(4-fluorofenil)-5-[3-(aminosulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi)-N-metoxibenzamida.



15

Etapa 1:

Preparación de 4-hidroxi-N,3-dimetoxibenzamida.

20

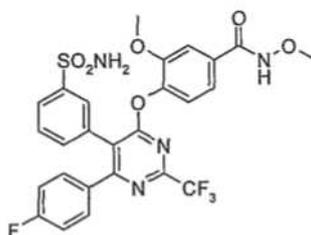
Se agitaron ácido vainílico (1,0 g, 5,93 mmol), O-metilhidroxilamina (0,5 g, 5,99 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (1,37 g, 7,12 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,095 g, 0,713 mmol), diisopropiletilamina (0,76 g, 5,93 mmol) en diclorometano (8 ml) durante 2 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con diclorometano (50 ml). El material en bruto obtenido en la evaporación de la fase orgánica se purificó por cromatografía en columna; la elución con MeOH al 1,5 % en diclorometano produjo el compuesto puro.

25

Etapa 2:

Síntesis de 3-metoxi-4-((6-(4-fluorofenil)-5-[3-(aminosulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi)-N-metoxibenzamida.

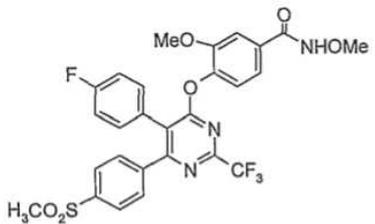
30



Una suspensión de 3-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida (0,15 g, 0,35 mmol), 4-hidroxi-N,3-dimetoxibenzamida (0,102 g, 0,52 mmol) y carbonato potásico (0,52 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentaron a reflujo (65 °C) durante 2 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con diclorometano (50 ml) y se lavó con salmuera. La evaporación de la fase orgánica proporcionó un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna; la elución con MeOH al 2 % en diclorometano proporcionó el compuesto requerido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,73 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,16 - 7,20 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 7,62 - 7,63 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 11,9 (s, 1H); EM m/z: 593 (M⁺1).

40

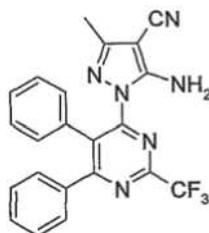
De forma análoga se hizo el siguiente compuesto

93		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,24 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 2H), 7,61 - 7,63 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 11,85 (a, 1H, D₂O intercambiable). EM m/z: 592 (M⁺1).</p>
----	---	--

Ejemplo 94

5

Síntesis de 5-amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

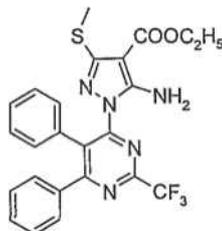


- 10 Se calentó malononitrilo de 1-metoxietilideno (0,17 g, 1,36 mmol) (preparado a partir de malononitrilo y ortoacetato de trietilo mediante el calentamiento con anhídrido acético) con 4-hidrazino-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0,15 g, 0,45 mmol) en metanol (6 ml), durante una noche a 60-65 °C. El sólido que se separó de la mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol (5 ml), para producir el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,97 (s, 3H), 6,97 (a, 2H, D₂O intercambiable), 7,07 (d, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 7H), 7,40 - 7,41 (m, 1H); EM m/z: 421,1 (M⁺1).

15

Ejemplo 95

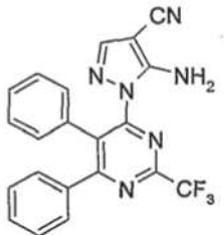
Síntesis de 5-amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

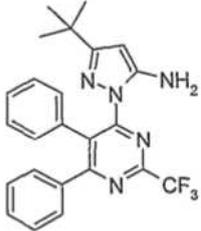
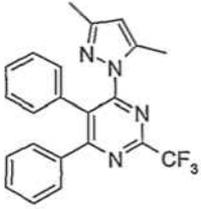
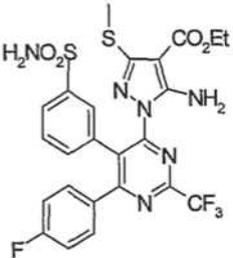
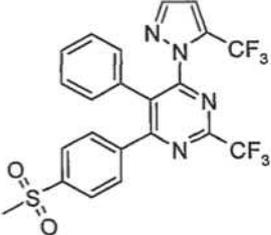
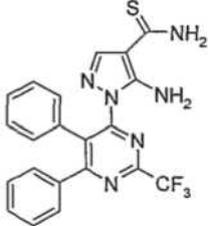


20

- 25 Se calentó 2-ciano-3,3-bis(metiltio)acrilato de etilo (0,3 g, 1,36 mmol) con 4-hidrazino-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0,15 g, 0,45 mmol) en metanol (6 ml) durante una noche a 60-65 °C. El sólido que se separó de la mezcla de reacción se filtró y se lavó con alcohol isopropílico (5 ml), para formar el compuesto requerido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,22 - 1,25 (t, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,11 - 4,17 (c, 2H), 4,36 (a, 2H, D₂O intercambiable), 7,12 (d, 2H), 7,25 - 7,35 (m, 7H), 7,69 (d, 1H). EM m/z: 500,1 (M⁺1).

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

Ej.	Estructura	Datos analíticos
96		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,11 (s, 1H), 6,99 - 7,01 (d, 2H), 7,23 - 7,35 (d, 8H). EM m/z: 407,1 (M⁺1).</p>

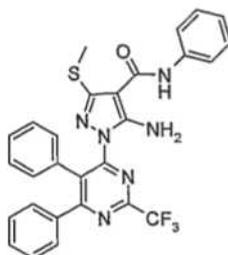
Ej.	Estructura	Datos analíticos
97		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,86 (s, 9H), 5,21 (a, 2H, D ₂ O intercambiable), 5,35 (s, 1H), 7,00 - 7,03 (d, 2H), 7,19 - 7,29 (m, 8H). EM m/z: 438,1 (M ⁺ 1).
98		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,04 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 5,85 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,18 - 7,32 (m, 6H), 7,35 (d, 2H). EM m/z: 395,1 (M ⁺ 1).
99		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,86 (s, 3H), 6,44 (s, 2H), 6,93 - 6,98 (m, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 4H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,83 - 7,88 (m, 1H). EM m/z: 518,0 (M ⁺ 1).
100		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 - 1,35 (t, 3H), 1,56 (s, 3H), 4,27 - 4,32 (m, 2H), 6,92 - 6,96 (m, 2H), 7,18 - 7,20 (m, 2H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,81 - 7,84 (m, 1H). EM m/z: 599,0 (M ⁺ 1).
101		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,02 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,40 (s, 1H). EM m/z: 513,0 (M ⁺ 1).
102		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 6,56 (s a, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,22 - 7,34 (m, 5H), 8,28 (s, 2H). EM m/z: 441,0 (M ⁺ 1).

Ej.	Estructura	Datos analíticos
103		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,00 (s, 3H), 3,54 (c, 2H), 6,42 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,00 - 7,05 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,33 (m, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 3H), 7,77 - 7,81 (m, 2H), 7,96 (d, 2H). EM m/z: 607,0 (M ⁺ 1).
104		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,92 (s, 9H), 3,92 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 7,00 - 7,03 (m, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 10H), 7,96 (d, 2H), 11,24 (s, 1H). EM m/z: 572,1 (M ⁺ 1).
105		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,92 (s, 9H), 6,88 (s, 1H), 7,00 - 7,01 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 6H), 7,30 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 11,40 (s, 1H). EM m/z: 560,1 (M ⁺ 1).
106		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,92 (s, 9H), 6,91 (s, 1H), 7,01 - 7,03 (m, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 8H), 7,81 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 11,52 (s, 1H). EM m/z: 610,1 (M ⁺ 1).
107		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,35 (t, 3H), 1,59 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,27 - 4,32 (dd, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,38 - 7,41 (m, 5H), 7,78 - 7,81 (m, 2H). EM m/z: 578,0 (M ⁺ 1).

Ejemplo 108

Síntesis de 5-amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-N-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida.

5



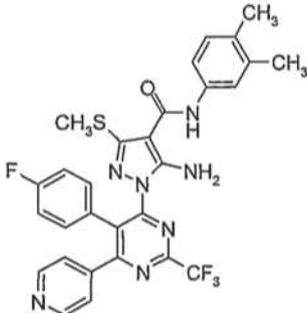
Etapa 1:**Preparación de 2-ciano-3,3-bis(metiltio)-N-fenilacrilamida.**

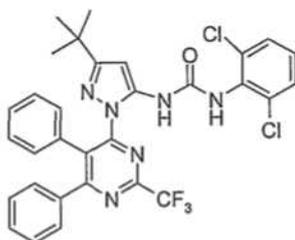
- 5 Se trató 2-ciano-N-fenilacetamida (1,0 g, 6,25 mmol) con hidruro sódico al 60 % (1,13 g, 28,13 mmol) en tetrahidrofurano en condiciones heladas y se agitó durante 15 minutos. Se añadió disulfuro de carbono (0,9 ml, 15,65 mmol) a la mezcla anterior y se continuó la agitación a condiciones heladas durante unos 15 minutos adicionales. Se añadió yoduro de metilo (2,22 g, 15,65 mmol) a lo anterior en las mismas condiciones heladas y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La evaporación de la fase orgánica produjo un material en bruto oleoso.

Etapa 2:**15 Síntesis de 5-amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-N-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida.**

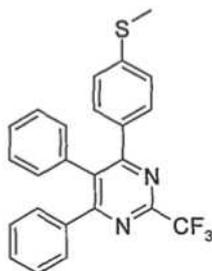
- Una solución de 4-hidrazino-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0,2 g, 0,63 mmol) en metanol (6 ml) se calentó con 2-ciano-3,3-bis(metiltio)-N-fenilacrilamida (0,5 g, 1,89 mmol) a 60-65 °C durante una noche. El sólido que se separó se filtró y se lavó con alcohol isopropílico (3 ml) para producir el producto requerido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,98 (s, 3H), 6,96 - 7,57 (m, 15H), 7,25-7,30 (2H, D₂O intercambiable), 8,86 (a, 1H, D₂O intercambiable). EM m/z: 547,1 (M⁺1).

El siguiente compuesto se hizo mediante el procedimiento mencionado anteriormente

109		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,98 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,14 (m, 4H), 7,20 - 7,22 (m, 2H), 7,30 - 7,32 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 8,55 - 8,56 (d, 2H), 8,69 (a, 1H, D ₂ O intercambiable). EM m/z: 594,1 (M ⁺ 1).
-----	--	--

25 Ejemplo 110**Síntesis de 1-(2,6-diclorofenil)-3-{1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-t-butil-1H-pirazol-5-il}urea.**

- 30 La solución de 3-*t*-butil-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,23 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con isocianato de 2,6-diclorofenilo (0,056 g, 0,3 mmol) en presencia de trietilamina (0,05 ml), y la reacción se mezcló, se agitó a temperatura ambiente, durante una noche. Posteriormente se añadió agua (15 ml) a lo anterior y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se evaporó y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna; la elución con acetato de etilo al 1,5 % en hexano produjo el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (s, 9H), 6,58 (s, 1H), 7,02 - 7,05 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 8H), 8,43 - 8,44 (a, 1H, D₂O intercambiable), 10,52 (a, 1H, D₂O intercambiable). EM m/z: 625 (M⁺).

Ejemplo 111**Síntesis de 4-[4-(metiltio)fenil]-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina.**

5

Se calentó a reflujo 4-cloro-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0,2 g, 0,6 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento PCT/IB03/02879) con *tetraquis* trifenil paladio (0) (0,068 g, 0,058 mmol), solución acuosa de carbonato potásico (0,16 g en 0,6 ml de agua), ácido 4-(metiltio)benzenoborónico (0,168 g, 1 mmol) y tolueno (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con 10 ml de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró; el producto en bruto obtenido se trituró con éter y se filtró para producir el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,45 (s, 3H), 7,13 - 7,15 (m, 4H), 7,23 - 7,34 (m, 8H), 7,61 (d, 2H). EM m/z: 423,1 (M⁺+1).

15 **De forma análoga se preparó el siguiente compuesto.**

112		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,45 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 7,15 - 7,18 (m, 4H), 7,26 - 7,34 (m, 5H), 7,52 - 7,54 (d, 2H), 7,83 - 7,85 (d, 2H). EM m/z: 501 (M ⁺ +1).
-----	--	---

Se describen a continuación los ejemplos de los ensayos farmacológicos usados para encontrar la eficacia de los compuestos de la presente invención, en los que se proporcionan sus protocolos y resultados.

20

Evaluación *in vitro* de la actividad inhibidora de ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los compuestos de la presente invención mostraron inhibición *in vitro* de COX-2. La actividad inhibidora de COX-2 de los compuestos ilustrados en los ejemplos se determinaron mediante el método siguiente.

25

Ensayo en sangre humana completa

La sangre humana completa proporciona un medio rico en proteínas y células adecuado para el estudio de la eficacia bioquímica de compuestos antiinflamatorios, tales como los inhibidores selectivos de COX-2. Los estudios han demostrado que la sangre humana normal no contiene la enzima COX-2. Esto se corresponde con la observación de que los inhibidores de COX-2 no tienen efecto en la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂) en la sangre normal. Estos inhibidores estaban activos únicamente después de la incubación de sangre humana con lipopolisacárido (LPS), que induce la producción de COX-2 en la sangre.

30

Se recogió sangre fresca en tubos que contenían heparina sódica mediante venipunción de voluntarios varones sanos. Los sujetos no deben tener afecciones inflamatorias evidentes y no deben haber tomado AINES durante al menos los 7 días antes de la recogida de la sangre. La sangre se preincubó con aspirina *in vitro* (12 µg/ml, a tiempo cero) para inactivar COX-1 durante 6 horas. Después, se añadieron a la sangre los compuestos de ensayo (a diversas concentraciones) o vehículo, se estimuló la sangre con LPS B:4 (10 µg/ml) y se incubó durante otras 18 horas en un baño de agua a 37°C. Después de esto, se centrifugó la sangre, se separó el plasma y se almacenó a -80°C (J. Pharmacol. Exp. Ther, 271, 1705, 1994; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 7563, 1999). El plasma se ensayó para PGE₂ usando el kit de ELISA Cayman según el procedimiento indicado por el fabricante (Cayman Chemicals, Ann Arbor, EE.UU.). Los resultados representativos de la inhibición de PGE-2 se muestran en la tabla I:

40

45

Tabla I

Ejemplo n.º	%de inhibición de PGE-2 en ESCh		
	0,25 µM	1 µM	10 µM
4*	6,10	22,85	35,63
7*	26,17	1,90	NA
22	15,64	20,40	36,37
*Compuesto de referencia			

Ensayo basado en enzimas de COX-1 y COX-2.

5 Los ensayos basados en enzimas de COX-1 y COX-2 se llevaron a cabo para comprobar el potencial inhibidor de los compuestos de ensayo en la producción de prostaglandinas mediante la enzima recombinante purificada COX-1/COX-2 (Proc. Nat. Acad. Sci. USA), 88, 2692-2696, 1991; J. Clin. Immunoassay 15, 116-120, 1992). En este ensayo, se midió el potencial del compuesto de ensayo para inhibir la producción de prostaglandinas por COX-1 o COX-2 a partir de ácido araquidónico (sustrato). Este fue un ensayo *in vitro* basado en enzimas para evaluar la inhibición selectiva de COX con buena reproducibilidad.

15 El ácido araquidónico se convirtió a PGH₂ (producto intermedio) por COX1/COX-2 en presencia o ausencia del compuesto de ensayo. La reacción se llevó a cabo a 37°C y después de 2 minutos se inactivó añadiendo HCl 1M. El producto intermedio, PGH₂, se convirtió en un producto prostanoide estable, PGF_{2a}, mediante reducción con SnCl₂. La cantidad de PGF_{2a} producida en la reacción era inversamente proporcional al potencial inhibidor de COX del compuesto de ensayo. El producto prostanoide se cuantificó mediante inmunoensayo enzimático (EIA) usando un anticuerpo ampliamente específico que se une a todas las formas principales de prostaglandinas, usando el kit de ELISA Cayman según el procedimiento indicado por el fabricante (Cayman Chemicals, Ann Arbor, EE.UU.). Los resultados representativos de la inhibición se muestran en la tabla II:

Tabla II

Ejemplo n.º	% de inhibición en ensayo rEnzyme			
	COX-1		COX-2	
	1µM	10µM	1µM	10µM
2*	33,84	50,41	17,31	48,9
51	8,27	7,1	NA	12,29
53	46,29	56,85	20,04	26,70
54	34,42	45,53	NA	13,71
57	NA	5,7	8,29	0,66
58	10,22	9,59	11,24	2,62
82	6,29	19,24	NA	7,03
*Compuesto de referencia				

Medición *in vitro* del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).

25 Este ensayo determina el efecto de los compuestos de ensayo en la producción de TNF-α en células mononucleares de sangre periférica humanas (PBMC). Se ensayó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de TNF-α en PBMC humanas. Las PBMC se aislaron de sangre (de voluntarios sanos) usando un BD Vacutainer CPT™ (tubo para preparación de células, BD Bio Science) y se suspendieron en medio RPMI (Physiol. Res. 52: 593-598, 2003). Los compuestos de ensayo se preincubaron con PBMC (0,5 millones/pocillo de incubación) durante 15 minutos a 37°C y después se estimularon con lipopolisacárido (*Escherichia coli*: B4 1 µg/ml) durante 18 horas a 37°C en CO₂ al 5%. Se estimaron los niveles de TNF-α en el medio de cultivo celular usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas en un formato de 96 pocillos según el procedimiento del fabricante (Cayman Chemical, Ann Arbor, EE.UU.). Los resultados representativos de la inhibición de TNF-α se muestran en la tabla III:

35

Tabla III

Ejemplo n.º	Inhibición de TNF- α (%) a una	
	Conc. (1 μ M)	Conc. (10 μ M)
4*	29,98	107,36
5*	35,86	56,34
11*	12,71	50,71
12*	34,81	78,42
13*	25,77	35,27
14*	25,47	67,54
24	53,86	32,91
25	38,77	94,02
26	32,70	50,79
27	43,49	51,92
30	43,23	100
31	37,39	62,48
34	NA	80,88
35	17,13	86,57
36	51,26	26,92
55	81,46	91,61
57	84,50	88,86
80	29,96	75,31
82	37,84	58,28
66	57,85	80,68
84	69,71	86,49
86	88,92	91,50
*Compuesto de referencia		

Medición *in vitro* de interleucina-6 (IL-6)

- 5 Este ensayo determina el efecto de los compuestos de ensayo en la producción de IL-6 en PBMC humanos (Physiol. Res. 52: 593-598, 2003). Se ensayó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de IL-6 en PBMC humanas. Se aislaron las PBMC a partir de la sangre usando un tubo de preparación de células BD Vacutainer CPT™ (BD Bio Science) y se suspendieron en medio RPMI. Los compuestos de ensayo se preincubaron con PBMC (0,5 millones/pocillo de incubación) durante 15 minutos a 37°C y después se estimularon con lipopolisacárido (*Escherichia coli*: B4 1 μ g/ml) durante 18 horas a 37°C en CO₂ al 5%. Se estimaron los niveles de IL-6 en el medio de cultivo celular usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas en un formato de 96 pocillos según el procedimiento del fabricante (Cayman Chemical, Ann Arbor, EE.UU.). Los resultados representativos de la inhibición de IL-6 se muestran en la tabla IV.

15

Tabla IV

Ejemplo n.º	Inhibición de IL-6 (%)	
	Conc. (1 μ M)	Conc. (10 μ M)
4*	27,17	100
18	32,83	41,04
19	27,88	41,91

Ejemplo n.º	Inhibición de IL-6 (%)	
	Conc. (1 µM)	Conc. (10 µM)
59	26,14	36,82
61	24,51	54,49
78	22,28	25,26
*Compuesto de referencia		

Prueba de edema de la pata inducido por carragenano en ratas

5 Se llevó a cabo la prueba del edema de la pata inducido por carragenano tal como se describe por Winter et al. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1962). Se seleccionaron ratas wistar macho con pesos corporales equivalentes en cada grupo. Se sometió a ayuno a las ratas durante 18 horas con libre acceso a agua. Se dosificó a las ratas el compuesto de ensayo por vía oral suspendido en vehículo que contenía carboximetilcelulosa al 0,25% y Tween 80 al 0,5%. A las ratas de control únicamente se les administró vehículo. Después de una hora, se inyectó a las ratas 0,1 ml de solución de carragenano al 1% en suero salino al 0,9% en la superficie subplantar de la pata trasera derecha. Se midió el volumen de la pata usando un petismógrafo digital antes de y 3 horas después de la inyección de carragenano. Se comparó la inflamación media de la pata en los animales tratados con fármaco con la de los animales de control. La actividad antiinflamatoria se expresó como el porcentaje de inhibición respecto del grupo de control [Arzneim-Forsch/Drug Res., 43 (I), 1,44-50,1993; Otterness y Bliven, Laboratory Models for Testing NSAIDs, en Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, (J. Lombardino, ed. 1985)]. Los resultados representativos de la inhibición del edema se muestran en la tabla V.

Tabla V

Ejemplo n.º	Inhibición del edema (%) a 5mg/kg
4*	17,12
5*	14,5
*Compuesto de referencia	

Potencial ulcerogénico

20 Para evaluar el papel de los compuestos en la formación de úlceras, se sacrificó a los animales y se extrajo el estómago y se enjuagó con formalina al 1%. Se sometió a ayuno a los animales (wistar macho, 200 g) durante 18 horas con libre acceso a agua y se suspendieron los compuestos de ensayo en solución de Tween 80 al 0,5% y CMC (carboximetilcelulosa) al 0,25% para producir una suspensión uniforme. Después de 4 horas de la administración oral de los compuestos de ensayo, se sacrificó a todos los animales mediante dislocación cervical. Se diseccionó cuidadosamente el estómago y se rellenó con una solución salina estéril y se incluyó en solución de formalina al 6%. Finalmente, el estómago se cortó longitudinalmente y se observaron las lesiones ulcerosas con un estereomicroscopio computarizado. Los grupos tratados con compuesto de ensayo se compararon con los grupos tratados con vehículo. Dosis seleccionadas: 50, 100, 200 mg/kg (Marco Romano et al, Journal of clinical Investigation, 1992; 2409-2421). Los resultados representativos de la incidencia de úlceras se muestran en la tabla VI.

Tabla VI

Ejemplo n.º	Incidencia de úlceras a 5 mg/kg
4*	Nil
5*	Nil
*Compuesto de referencia	

Acción inhibidora en la artritis por adyuvante en ratas

35 Los compuestos se ensayaron respecto de su actividad en el modelo de artritis inducida por adyuvante en ratas de acuerdo con Theisen-Popp et al., (Agents Actions, 42, 50-55, 1994). Se pesaron, marcaron y asignaron a grupos [un grupo de control negativo en el que no se indujo artritis (control sin adyuvante), un grupo de control de artritis tratado con vehículo, un grupo de artritis tratada con sustancia de ensayo] a ratas wistar de 6 a 7 semanas de edad. La artritis inducida por adyuvante se indujo mediante una inyección de 0,1 ml de *Mycobacterium butyricum* (Difco) suspendida en aceite mineral (5 mg/ml) en la región sub-plantar de la pata trasera derecha (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 714, 1998). Se midieron el peso corporal y los volúmenes de la pata varios días (0, 4, 14, 21) para todos los grupos. El compuesto

de ensayo o el vehículo se administró por vía oral, comenzando después de la inyección de adyuvante (día "0") y continuando durante 21 días (grupo pre-tratamiento). En el grupo post-tratamiento, el compuesto del título o el vehículo se administró comenzando el día 14^o hasta el día 21^o. En el día 21, se midieron tanto el peso corporal como el volumen de la pata de la pata tanto derecha como izquierda traseras. Se determinó el peso del bazo y del timo. Además, se

- 5 tomaron radiografías de ambas patas traseras para evaluar la integridad de la articulación tibio-tarsal. Se extrajo la extremidad trasera por debajo de la articulación de la rodilla y se fijó en suero salino con formalina al 1% para la evaluación histopatológica. Al final del experimento, se analizaron muestras de suero para mediadores inflamatorios. También se observó la presencia o ausencia de lesiones en el estómago.
- 10 Se aplicó un análisis de la varianza de dos factores ("tratamiento" y "tiempo") con mediciones repetidas en el "tiempo" a los cambios porcentuales (%) para el peso corporal y el volumen de las patas. Se llevó a cabo una prueba post hoc de Dunnett para comparar el efecto de los tratamientos frente al control de vehículo. Se aplicó un análisis de la varianza de una vía a los pesos del timo y del bazo seguido de la prueba de Dunnett para compara el efecto del
- 15 tratamiento con el del vehículo. Se ajustaron curvas de respuesta a dosis para el porcentaje de inhibición en los volúmenes de la pata en los días 4, 14 y 21 mediante una función logística de 4 parámetros usando una regresión no lineal de mínimos cuadrados. La CI_{50} se definió como la dosis correspondiente a una reducción del 50% en comparación con el control del vehículo y se derivó mediante interpolación a partir la ecuación ajustada de 4 parámetros.

20 **Septicemia inducida por LPS para la medición de la inhibición de TNF- α en ratones**

Se llevó a cabo el modelo de septicemia inducida por LPS en ratones tal como se describe por Les Sekut et al., (J. Lab. Clin. Med. 1994; 124:813-20). Se seleccionaron ratones albinos hembra Swiss y los pesos corporales fueron equivalentes dentro de cada grupo. Se sometió a ayuno a los ratones durante 20 horas con libre acceso a agua. Se

25 dosificó a los ratones por vía oral con el compuesto de ensayo suspendido en vehículo que contenía Tween 80 al 0,5% en sal sódica de carboximetilcelulosa al 0,25%. A los ratones de control solo se les administró vehículo. A los 30 minutos de la dosificación oral, se inyectó a los ratones 500 μ g de lipopolisacárido (*Escherichia coli*, LPS: B4 de Siga) en solución salina tamponada con fosfato en la cavidad intraperitoneal de los ratones. Tras 90 minutos de la administración de LPS, se extrajo sangre de los ratones mediante punción en el seno retro orbital. Las muestras de

30 sangre se almacenaron a 4°C durante una noche. Las muestras de suero se recogieron centrifugando las muestras a 4000 rpm durante 15 minutos a 4°C. Inmediatamente, las muestras de suero se analizaron respecto de los niveles de TNF- α usando un kit de ELISA para TNF- α de ratón disponible comercialmente (Amersham Biosciences) y el ensayo se llevó a cabo según las instrucciones del fabricante. Los resultados representativos de la inhibición de TNF- α se muestran en la tabla VII:

35

Tabla VII

Ejemplo n.º	Inhibición de TNF- α (%) a 50 mg/kg
4*	38,37
30	84,84
35	59,62
53	70,93
54	63,44
57	52,02
82	54,23
*Compuesto de referencia	

Exploración anticáncer

- 40 Se explora la actividad anti-cáncer de los fármacos experimentales en tres líneas celulares según sus valores de CI_{50} , TGI y CL_{50} (usando 5 concentraciones para cada compuesto). Las líneas celulares se mantienen en DMEM que contiene suero bovino fetal al 10%. Se inoculan placas de microtitulación de 96 pocillos en 100 μ l durante 24 horas a 37°C, CO₂ al 5%, aire al 95% y una humedad relativa del 100%. Se siembran 5000 células HCT116 células/pocillo, 5000 células NCIH460/pocillo, 10000 células U251/pocillo y 5000 células MDAMB231/pocillo. También se inocula una
- 45 placa por separado con estas líneas celulares para determinar la viabilidad celular antes de la adición de los compuestos (T_0).

Adición de fármacos experimentales

- 50 Después de 24 horas de incubación, se añaden los fármacos experimentales a las placas de 96 pocillos. Cada placa

contiene una de las líneas celulares anteriores y lo siguiente por triplicado: 5 concentraciones diferentes (0,01, 0,1, 1, 10 y 100 µM) de 4 compuestos diferentes, diluciones adecuadas de un patrón citotóxico y pocillos de control (no tratados). Los compuestos se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) para producir soluciones madre 20 mM el día de la adición del fármaco y se congelan a -20°C. Se preparan diluciones en serie de estas soluciones madre 20 mM en medio de crecimiento completo de tal forma que pueden añadirse 100 µl de estas soluciones de fármaco en el medio, con concentraciones finales iguales a 0,01, 0,1, 1, 10 y 100 µM a las células por triplicado. Los fármacos convencionales cuya actividad anticáncer está bien documentada y que se usan con regularidad son doxorubicina y SAHA.

10 **Medición del criterio de valoración**

Las células se incuban con compuestos durante 48 horas seguido de la adición de 10 µl de solución de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT) por pocillo y una incubación posterior a 37°C, CO₂ al 5%, aire al 95% y una humedad relativa del 100%, protegidas de la luz. Después de 4 horas, se aspira el contenido de los pocillos cuidadosamente seguido de la adición de 150 µl de DMSO por pocillo. Las placas se agitan para asegurar la disolución de los cristales de formazano en DMSO y se lee la absorbancia a 570 nm.

Cálculo de IC₅₀, TGI y CL₅₀

20 Se calcula el porcentaje de crecimiento para cada concentración de compuesto en relación a la medición de los pocillos de control y de cero (T₀; viabilidad justo antes de la adición de compuesto).

Si el valor de la D.O. de un pocillo de ensayo es mayor que la medición a T₀ para esa línea celular

25

$$\% \text{ de crecimiento} = (\text{prueba} - \text{cero}) / (\text{control} - \text{cero}) \times 100$$

Si el valor de la D.O. de un pocillo de ensayo es menor que la medición a T₀ para esa línea celular, entonces

30

$$\% \text{ de crecimiento} = (\text{prueba} - \text{cero}) / \text{cero} \times 100$$

Al representar el % de crecimiento frente a la concentración del fármaco experimental, la IC₅₀ es la concentración necesaria para reducir el % de crecimiento en un 50%; la TGI es la concentración necesaria para reducir el % de crecimiento en un 100% y la CL₅₀ es la concentración necesaria para reducir el crecimiento en un 150%. Los resultados representativos del crecimiento se muestran en la tabla VIII.

35

Tabla VIII

Ejemplo n.º	IC ₅₀ (mM)		
	DU-145	HCT-116	NCI-H460
2*	3,5	2,5	8,5
4*	1,93	2	1,65
38	4	6	3,75
40	ND	3,5	3,8
41	ND	7	4
44*	ND	26	4,5
51	ND	30	4,0
73	ND	9,2	9,0
109	ND	20	0,1
*Compuesto de referencia			

En donde, NA indica Sin actividad y ND indica No efectuado.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I),



formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, solvatos y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que A representa un grupo fenilo sustituido o sin sustituir; B representa fenilo sustituido o sin sustituir; X representa un átomo de carbono;

- R representa grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre arilo; heteroarilo, estando los grupos heteroarilo seleccionados entre piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo, pirazina, benzofuranilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; $-\text{OSO}_2\text{R}'$, en el que R' se selecciona entre grupos alquilo, arilo, alquildialquilamino, haloalquilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos o sin sustituir; o R es un grupo heterociclilo sustituidos o sin sustituir elegido entre morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina y tiazolidina, estando el grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionado entre heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilarilo ($-\text{CH}_2\text{-Arilo}$), alquilheteroarilo ($-\text{CH}_2\text{-Heteroarilo}$), heteroarilcarbonilo sustituido ($-\text{CO-Heteroarilo}$), cianoalquilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, formilo y otro grupo heterociclilo sustituido o si sustituir; siendo la unión del grupo heterociclilo al anillo de pirimidina a través de carbono o nitrógeno;
- R₁ representa grupos hidrógeno, hidroxilo, nitro, azido, halógenos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aciloxi, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, alquilsulfinilo, alquiltio, alcocarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, $-\text{SO}_2\text{NHNH}_2$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$ y ácido carboxílico;
- R₂ representa grupos hidrógeno, hidroxilo, nitro, azido, halógenos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aciloxi, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, alquilsulfinilo, alquiltio, alcocarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, $-\text{SO}_2\text{NHNH}_2$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$ y ácido carboxílico;
- R₃ representa grupos hidrógeno, hidroxilo, nitro, azido, halógenos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aciloxi, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, alquilsulfinilo, alquiltio, alcocarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, $-\text{SO}_2\text{NHNH}_2$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$ y ácido carboxílico;
- R₄ representa grupos hidrógeno, hidroxilo, nitro, azido, halógenos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aciloxi, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilsufonilo, alquilsulfinilo, alquiltio, alcocarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, $-\text{SO}_2\text{NHNH}_2$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$ y ácido carboxílico; y

cuando los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R' están sustituidos con uno o más sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan entre halógenos, hidroxilo, nitro, ciano, ureas, azido, amino, imino-1-fenilbutanona, amida, tioamida, hidrazina, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ariloxi, grupos acilo que comprenden acetilo y benzoilo, haloacilo, aciloxiacilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, grupos alcocarbonilo que comprenden metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, tioalquilo, tioarilo, sulfamoilo, grupos alcocalquilo, ácidos carboxílicos y sus derivados que comprenden ácido hidroxámico, hidroxamatos, ésteres, amidas y haluros de ácido; estando estos sustituyentes opcionalmente sustituidos además con sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi, halógenos, haloalquilo, alquilo y arilo que a su vez está opcionalmente sustituido además con grupos que comprenden halógenos y alquilo.

2. El compuesto heterocíclico de la reivindicación 1, seleccionado entre un grupo que consiste en:

- 6-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-naftalenosulfonato;
- 6-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-3-cloropropano-1-sulfonato;
- 6-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-3-(trifluorometil)bencenosulfonato;
- 6-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-2-(trifluorometil)bencenosulfonato;
- 6-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-4-metilbencenosulfonato;
- 6-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-4-nitrobencenosulfonato;
- 6-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-4-trifluorometoxibencenosulfonato;
- 6-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-tiofeno-2-sulfonato;

- 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-4-fluorobencenosulfonato;
6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-2-fluorobencenosulfonato;
6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il-(dimetilamino)propanosulfonato;
6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-(N-bencil-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
5 4-[4-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
4-[5-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
N-Metil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
4-[4-(Morfolin-4-il)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-N-metilbencenosulfonamida;
10 5-[4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-6-piperidin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-N-metilbencenosulfonamida;
4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-6-{4-[(5-metilpirazin-2-il)carbonil]piperazin-1-il}-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-{4-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}-2-(trifluorometil)pirimidina;
6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
N-Metil-4-[4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benceno-
15 sulfonamida;
4-[5-[4-Fluorofenil]-4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidin-6-il]bencenosulfonamida;
4-[6-[4-Fluorofenil]-4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-4-{4-[(5-nitro-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
5,6-Difenil-4-[4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidina;
20 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-4-[4-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidina;
4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-6-[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidina;
6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-4-{4-[(5-nitro-2-tienil)metil]piperazin-1-il}-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
4,5-Difenil-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
4-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
25 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
3-[5-Fenil-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
3-[5-(3-Aminosulfonyl)fenil]-6-piperazin-1-il-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
30 3-[5-Fenil-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
3-[6-(4-Piridin-2-ilpiperazin-1-il)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
3-[6-(4-Piridin-2-ilpiperazin-1-il)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
Etil-1-[5-(3-aminosulfonyl)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxilato;
1-[5-Fenil-6-(3-aminosulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxilato de etilo;
35 4-[5-Fenil-6-(3-morfolinosulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]morfolina;
3-[4-(4-Fluorofenil)-6-morfolin-4-il-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
(3R)-1-[6-(4-Fluorofenil)-5-(3-aminosulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol;
(2S,4R)-4-Hidroxi-1-[6-(4-fluorofenil)-5-(3-aminosulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]pirrolidin-2-carboxilato
de etilo;
40 4-[4-(2,6-Dimetoxipirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-(3-aminosulfonyl)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidina;
5-(4-Fluorofenil)-4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
4-(4-Metilsulfonyl)fenil]-5-(4-fluorofenil)-6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
4-[5-(4-Fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-carbaldehido;
1'-[5-(4-Fluorofenil)-6-(4-metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1,4'-bipiperidina;
45 3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
3-[4-(2-Furoil)piperazin-1-il]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
5-(3-Aminosulfonyl)fenil]-4-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-6-[4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]pirimidina;
5-(4-Fluorofenil)-4-(4-metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)-6-[4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]pirimidina;
3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
50 1-[5-[3-(Aminosulfonyl)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]pirrolidin-2-carboxamida;
5-(3-Aminosulfonyl)fenil]-4-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-6-[4-[(trifluorometil)sulfonyl]piperazin-1-il]pirimidina;
3-[4-[4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
3-[4-[4-(Cianometil)piperazin-1-il]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
3-[4-(4-Fluorofenil)-6-(1H-imidazol-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
55 5-(4-Fluorofenil)-4-(1H-imidazol-1-il)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
3-[6-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
3-[6-[4-[2,6-Dimetoxipirimidin-4-il]piperazin-1-il]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
3-[6-[4-[5-(Nitropiridin-2-il]piperazin-1-il)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
3-[6-[4-[5-(Amino)piridin-2-il]piperazin-1-il]-4-[4-fluorofenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
60 4-[5-(Acetilamino)piridin-2-il]piperazin-1-il-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
N-[(3-[4-piridin-2-il]piperazin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonylacetamide;
4-(4-Fluorofenil)-5-(3-propionilaminosulfonyl)fenil]-6-[4-piridin-2-il]piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina;
Ácido 1-[5-[3-(aminosulfonyl)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxílico;
4-[4-(Metoxiaminocarbonil)piperidin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
65 5-Amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
Etil-5-amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato;

- 5-Amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 3-*t*-Butil-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina;
 4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-5,6-difenil-2-(trifluorometil) pirimidina;
 3-[4-(5-Amino-4-ciano-3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida;
 5 Etil-5-amino-1-[5-[3-(aminosulfonil)fenil]-6-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato;
 4-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)-6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]pirimidina;
 5-Amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-4-carboxioamida;
 10 *N*-{1-[5,6-Difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-*t*-butil-1H-pirazol-5-il}-4-metoxibenzamida;
N-{1-[5,6-Difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-*t*-butil-1H-pirazol-5-il}-3-fluorobenzamida;
N-{1-[5,6-Difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-*t*-butil-1H-pirazol-5-il}-4-(trifluorometil)benzamida;
 Etil-5-amino-1-[5-fenil-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato;
 5-Amino-1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-*N*-fenil-1H-pirazol-4-carboxamamida;
 15 5-Amino-*N*-(4,5-dimetilfenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-6-piridin-4-il-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2,6-Diclorofenil)-3-{1-[5,6-difenil-2-(trifluorometil) pirimidin-4-il]-3-*t*-butil-1H-pirazol-5-il}urea;
 4-[4-(Metiltio)fenil]-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina; y
 5-Fenil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-[4-(metiltio)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina.
- 20 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, como un principio activo junto con un vehículo, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la composición farmacéutica está en un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, solución, aerosol o suspensión.
- 25 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la cantidad del compuesto en la composición es menor que el 70 % en peso.
6. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno por dolor, inflamación, o una enfermedad inmunológica.
- 30 7. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveitis; leucemia mielógena aguda y crónica; enfermedad isquémica del corazón; aterosclerosis; cáncer; daño celular inducido por isquemia; destrucción de las células beta pancreáticas; artrosis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerosa; anafilaxia; dermatitis de contacto; degeneración muscular; caquexia; asma; enfermedades de resorción ósea; lesión por isquemia-reperfusión; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; septicemia; choque séptico; síndrome del choque tóxico o fiebre y mialgia debido a infecciones.
- 40 8. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para reducir las concentraciones plasmáticas de una cualquiera de, una combinación de, o todas de TNF- α , IL-1 β e IL-6.
9. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para inhibir la producción de citocinas seleccionadas entre TNF- α , IL-1 β e IL-6.
- 45 10. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades inmunológicas, aquellas mediadas por citocinas, tales como TNF- α , IL-1 β e IL-6.
- 50 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o de un animal mediante terapia.
12. El compuesto de la reivindicación 11, que es para su uso en un método de tratamiento de un trastorno por dolor, inflamación o una enfermedad inmunológica.