



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20010871A A2

HR P20010871A A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C 07 D 239/42**

**C 07 D 239/48**

**C 07 D 239/34**

**C 07 D 239/38**

**C 07 D 239/28**

**C 07 D 401/04**

**A 61 K 31/505**

**A 61 P 29/00**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 22.11.2001.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP00/04701

Datum podnošenja međunarodne prijave 24.05.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/73279

Datum međunarodne objave 07.12.2000.

(31) Broj prve prijave: 99110483.7

(32) Datum podnošenja prve prijave: 31.05.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

**F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basle, CH**  
**Michael Boes, 3550 Jeanne Mance, App. E 1906, Montreal, Quebec H2X**  
**3P7, CA**

**Guido Galley, Katzenbuckeweg 14, 79618 Rheinfelden, DE**

**Thierry Godel, Mittlere Strasse 7, 4056 Basel, CH**

**Torsten Hoffmann, Muttenerstrasse 71, 4127 Birsfelden, CH**

**Walter Hunkeler, Im Stigler 32, 4312 Magden, CH**

**Patrick Schnider, Stallenrain 7, 4104 Oberwil, CH**

**Heinz Stadler, Waldhofstrasse 37, 4310 Rheinfelden, CH**

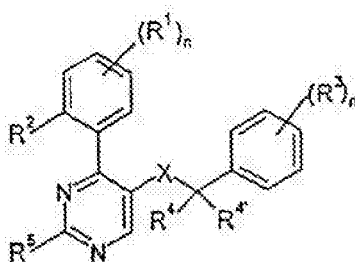
(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma:

**DERIVATI 4-FENIL-PIRIMIDINA**

(57) Sažetak:

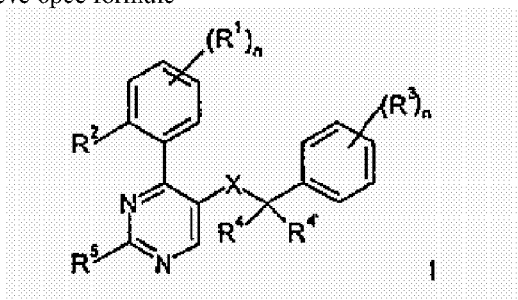


Izum se odnosi na spojeve formule (I) u kojoj je  $R^1$  vodik ili halogen;  $R^2$  je vodik, halogen, niži alkil ili niži alkoksi;  $R^1$  i  $R^2$  mogu biti zajedno s dva ugljikova atoma iz prstena  $CH=CH-CH=CH-$ ;  $R^3$  je halogen, trifluormetil, niži alkil ili niži alkoksi;  $R^4/R^{4'}$  su međusobno nezavisno vodik ili niži alkil;  $R^5$  je niži alkil, niži alkoksi, amino, fenil, hidroksi-niži alkil, cijano-niži alkil, karbamoil-niži alkil, piridil, pirimidil,  $-(CH_2)_n$ -piperazinil, koji se može supstituirati s jednom ili dvije niže-alkilne skupine ili s hidroksi-nižim alkilom,  $-(CH_2)_n$ -morfolinil,  $-(CH_2)_n$ -piperidinil,  $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolil, niži alkil-sulfanil, niži alkil-sulfonil, benzilamino,  $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4'})_2$ ,  $-(CH_2)_{n+1}N(R^{4'})_2$ ,  $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morfolinil,  $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinil ili  $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^{4'})_2$ , pri čemu je  $R^{4'}$  vodik ili niži alkil; i n je 0-2; X je  $-C(O)N(R^{4'})-$  ili  $-N(R^{4'})C(O)-$ ; i na njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli. Pokazano je da spojevi formule (I) imaju dobar afinitet prema NK-1 receptoru te su stoga korisni za liječenje bolesti povezanih s tim receptorom.

HR P20010871A A2

## OPIS IZUMA

Predloženi izum odnosi se na spojeve opće formule



u kojoj je

$R^1$  vodik ili halogen;

$R^2$  vodik, halogen, niži alkil ili niži alkoksi;

$R^1$  i  $R^2$  mogu biti zajedno s dva ugljikova atoma iz prstena  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

$R^3$  halogen, trifluormetil, niži alkil ili niži alkoksi;

$R^4/R^{4'}$  su međusobno nezavisno vodik ili niži alkil;

$R^5$  niži alkil, niži alkoksi, amino, fenil, hidroksi-niži alkil, cijano-niži alkil, karbamoil-niži alkil, piridil, pirimidil,  $(\text{CH}_2)_n$ -piperazinil, koji se može supstituirati s jednom ili dvije niže-alkilne skupine ili s hidroksi-nižim alkilom,  $-(\text{CH}_2)_n$ -morfolinil,  $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidinil,  $-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -imidazolil, niži alkil-sulfanil, niži alkil-sulfonil, benzilamino,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4'})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4'})_2$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morfolinil,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinil ili  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4'})_2$ , pri čemu je  $\text{R}^{4'}$  vodik ili niži alkil; i n iznosi 0-2;

X  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4'})-$  ili  $-\text{N}(\text{R}^{4'})\text{C}(\text{O})-$ ;

i njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli.

Spojevi formule I i njihove soli odlikuju se vrijednim terapijskim svojstvima. Neočekivano je pronađeno da su spojevi predloženog izuma antagonisti receptora za Neurokinin 1 (NK-1, supstanca P). Supstanca P je undekapeptid koji se pojavljuje prirodno i pripada tahikininskoj obitelji peptida, potonji su tako nazvani zbog njihovog brzog djelovanja stezanja ekstravaskularnog glatkog mišićnog tkiva. Receptor za supstancu P je član nadobitelji receptora vezanih uz G-protein.

Neuropeptidni receptori za supstancu P (NK-1) su široko rasprostranjeni duž nervnog sustava sisavaca (posebno mozga i kralježničnih ganglija), cirkulatornog sustava i perifernih tkiva (posebno dvanaestnika i jejunuma) i sudjeluju u brojnim različitim biološkim procesima.

Centralna i periferna djelovanja tahikininske supstance P sisavaca povezivana su s brojnim upalnim stanjima uključujući migrenu, reumatoidni artritis, astmu i upalnu bolest crijeva kao i posredovanje refleksa povraćanja i modulaciju poremećaja centralnog živčanog sustava (CNS) kao što je Parkinsonova bolest (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), anksioznost (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) i depresija (Science, 1998, 281, 1640-1645).

Dokaz korisnosti antagonista receptora za tahikinin prilikom boli, glavobolje, posebno migrene, Alzheimerove bolesti, multiple skleroze, apstinencije od morfija, kardiovaskularnih promjena, edema, kao što su edemi uzrokovani opeklinama, kroničnih upalnih bolesti kao što je reumatoidni artritis, astma/bronhalna hiperaktivnost i drugih respiratornih bolesti uključujući alergijski rinitis, upalnih bolesti crijeva kao što je ulcerativni kolitis i Crohnova bolest, očnih ozljeda i očnih upalnih ozljeda objavljen je u «Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists», J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993.

Nadalje, antagonisti receptora za Neurokinin 1 razvijeni su za liječenje brojnih fizioloških poremećaja povezanih s viškom ili neravnotežom tahikinitina, naročito supstance P. Primjeri stanja koja su povezana sa supstancom P obuhvaćaju poremećaje centralnog živčanog sustava kao što je anksioznost, depresija i psihoza (WO 95/16679, WO 95/18124 i WO 95/23798).

Antagonisti receptora za neurokinin-1 nadalje su korisni u liječenju bolesti kretanja te za liječenje izazvanog povraćanja.

Dodatno, u The New England Journal of Medicine, sv. 340, br. 3 190-195, 1999 opisana je redukcija povraćanja uzrokovanog cisplatinom selektivnim antagonistom receptora za neurokinin-1.

Nadalje, US 5,972,938 opisuje metodu liječenja psihoimunološkog ili psihosomatskog poremećaja davanjem receptora za tahikinin, kao što je antagonist NK-1 receptora.

Predmeti predloženog izuma su spojevi formule I i njihove farmaceutske prihvatljive soli, pripravljanje gore navedenih spojeva, lijekova koji ih sadrže te njihova proizvodnja kao i uporaba gore navedenih lijekova u kontroli i sprječavanju bolesti, posebno ranije navedenih bolesti i poremećaja ili u proizvodnji odgovarajućih lijekova.

- 5 Najpovoljnije indikacije u skladu s predloženim izumom su one koje obuhvaćaju poremećaje središnjeg živčanog sustava, na primjer liječenje ili sprječavanje određenih depresijskih poremećaja ili povraćanja davanjem antagonista NK-1 receptora. Glavna epizoda depresije definira se kao period od najmanje dva tjedna za koje vrijeme, većinu dana i skoro svaki dan, ili je stanje depresivno ili postoji gubitak interesa i zadovoljstva u svim ili gotovo svim aktivnostima.
- 10 Sljedeće definicije općih pojmova u ovom opisu primjenjuju se bez obzira da li se razmatrani pojmovi pojavljuju sami ili u kombinaciji. Kako se ovdje rabi, pojam «niži alkil» označava alkilnu skupinu ravnog ili razgranatog lanca koja sadrži od 1-7 ugljikovih atoma, na primjer, metil, etil, propil, izopropil, n-butil, i-butil, t-butil i slično. Povoljne niže-alkilne skupine su skupine s 1-4 ugljikova atoma.

- 15 Pojam «niži-alkoksi» označava skupinu u kojoj su alkilni ostaci kako su gore definirani i koja je vezana preko atoma kisika.

Pojam «halogen» označava klor, jod, fluor ili brom.

- 20 Pojam «farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli» obuhvaća soli anorganskih i organskih kiselina kao što je klorovodična kiselina, nitrarna kiselina, sulfatna kiselina, fosfatna kiselina, limunska kiselina, mravlja kiselina, fumarna kiselina, maleinska kiselina, octena kiselina, jantarna kiselina, vinska kiselina, metansulfonska kiselina, p-toluensulfonska kiselina i slično.

- 25 Tipično povoljni su spojevi u kojima je  $X-C(O)N(R^{4''})-$ , pri čemu je  $R^{4''}$  metil, a  $R^5$  je piperazinil, koji se može supstituirati jednom ili dvjema metilnim skupinama, na primjer sljedeći spojevi:

- (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-4-(2-bromo-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,
- 30 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-4-(2-kloro-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,
- 35 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline,
- 40 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-metoksi-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,
- 45 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,
- 50 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline, (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,
- 55 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,
- (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline, i  
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline.

- 60 Daljnji povoljni spojevi su oni u kojima je  $X-C(O)N(R^{4''})-$ , pri čemu je  $R^{4''}$  metil, a  $R^5$  morfolinil ili  $-O(CH_2)_2-$  morfolinil.

Primjeri takvih spojeva su:

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline.

Nadalje su poželjni spojevi u kojima je X -C(O)N(R<sup>4''</sup>)-, pri čemu je R<sup>4''</sup> metil, a R<sup>5</sup> je -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ili -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, na primjer sljedeći spojevi:

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

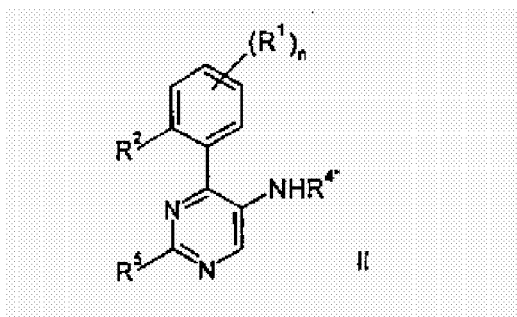
(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline ili  
 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(3-dimetilamino-propoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline.

Povoljni su daljnji spojevi, u kojima je X -N(R<sup>4'''</sup>)C(O)-, R<sup>4'''</sup> je metil, a R<sup>5</sup> morfolinil ili piperazinil, koji se može supstituirati s nižim alkilom, to su na primjer sljedeći spojevi:

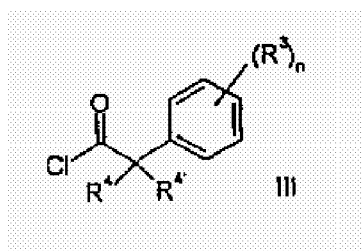
2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-izobutiramid i  
 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-izobutiramid.

Predloženi spojevi formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli se mogu pripremiti u struci poznatim metodama, na primjer, dolje opisanim postupkom, koji postupak obuhvaća

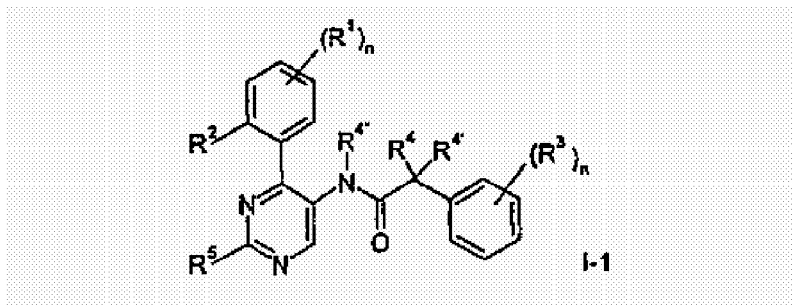
a) reakciju spoja formule



sa spojem formule

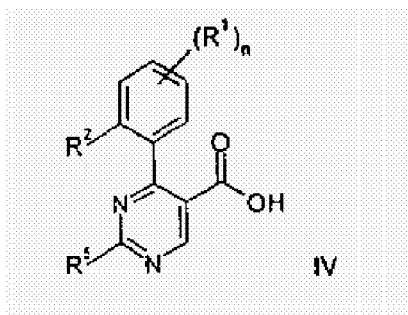


u spoj formule

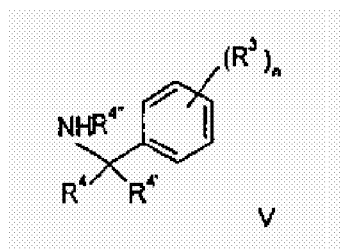


pri čemu R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> i n poprimaju gore dano značenje, ili

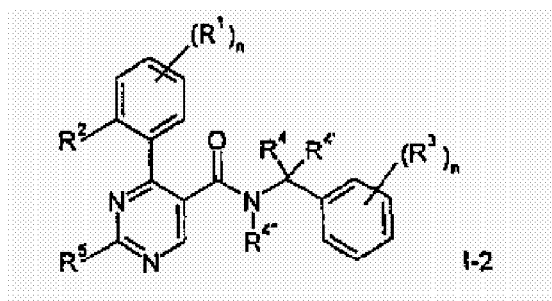
b) reakcijom spoja formule



sa spojem formule



dajući spoj formule

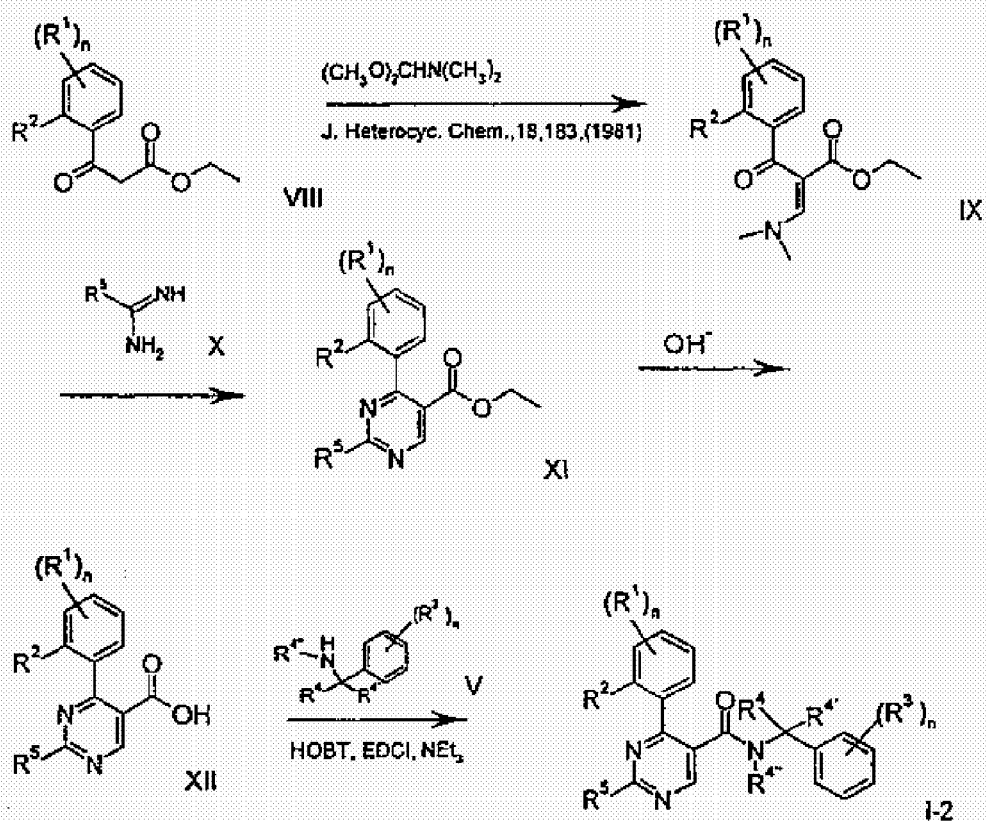


- 5 pri čemu  $R^1$ - $R^5$  i n poprimaju gore dano značenje, ili
- c) modificiranjem jednog ili više supstituenata  $R^1$ - $R^5$  unutar gore danih definicija, i, ako se želi, pretvaranjem dobivenog spoja u farmaceutski prihvatljivu kiselinsku adicijsku sol.
- 10 U skladu s postupkom u varijanti a) smjesi spoja formule II, na primjer metil-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-3-il]amina, i spoja formule III, na primjer 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-2-metil-propionil-klorida u diklorometanu, se doda DIPEA (N-etildiizopropil-amin) te se smjesa miješa na temperaturama između 35-40°C. Željeni spoj formule 1-1 se dobije nakon pročišćavanja u dobrim prinosima.
- 15 Postupak u varijanti b) opisuje reakciju spoja formule IV sa spojem formule V u spoj formule 1-2. Reakcija se izvodi na uobičajeni način, na primjer u otapalu, kao što je diklorometan, u prisutnosti trietilamina, EDCI (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-karbodiimid-hidroklorid) i HOBT (1-hidroksi-benzotriazol). Smjesa se miješa oko 12 sati na 20°C.
- 20 Oblikovanje soli se izvodi na sobnoj temperaturi u skladu s metodama koje su poznate same po sebi i koje su poznate stručnjaku. U obzir ne dolaze samo soli anorganskih kiselina već i soli organskih kiselina. Primjeri takvih soli su hidrokloridi, hidrobromidi, sulfati, nitrati, citrati, acetati, maleati, sukcinati, metan-sulfonati, p-toluensulfonati i slično.
- Sljedeće sheme 1-6 detaljnije opisuju postupke pripravljanja spojeva formule I. Početni materijali formula V, VIII, X, XIV i XVIII su poznati spojevi i mogu se pripremiti u skladu s metodama poznatim u struci.
- 25

U shemama su korištene sljedeće kratice:

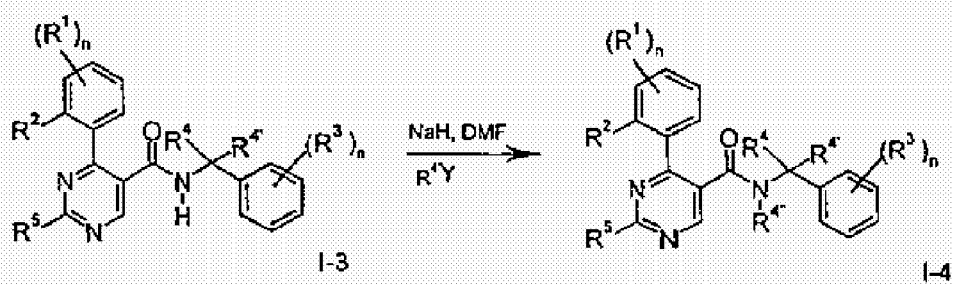
- |                     |                                                          |
|---------------------|----------------------------------------------------------|
| THF                 | tetrahidrofuran                                          |
| DIPEA               | N-etildiizopropil-amin                                   |
| 30 HOBT             | 1-hidroksi-benzotriazol                                  |
| EDCI                | N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-karbodiimid-hidroklorid |
| m-CPBA              | m-kloroperbenzojeva kiselina                             |
| DPPA                | difenilfosforilazid                                      |
| DMF                 | dimetilformamid                                          |
| 35 NEt <sub>3</sub> | trietilamin                                              |

Shema 1



Supstituenti su dani gore.

Shema 2

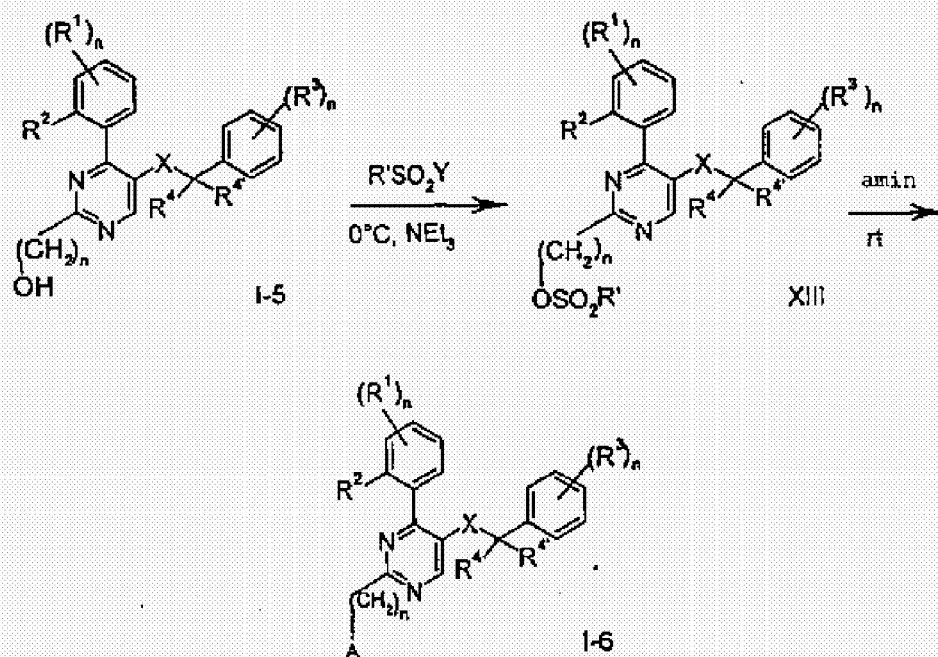


Y=halogen

$\text{R}^{4''}$ =niži alkil

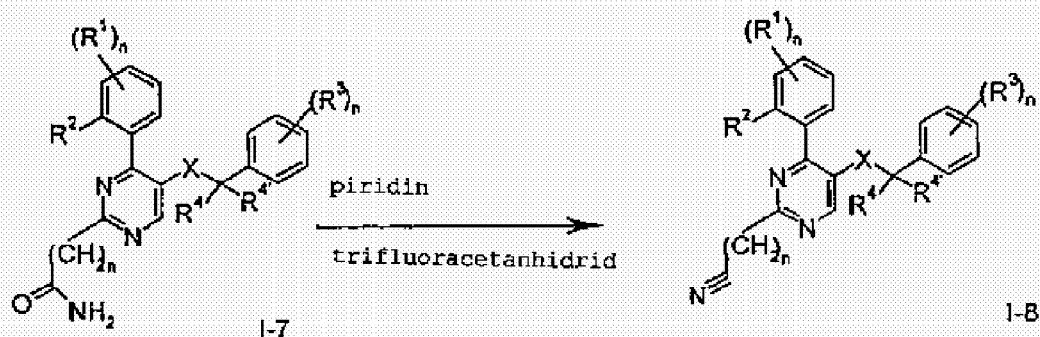
5 Supstituenti su dani gore.

Shema 3



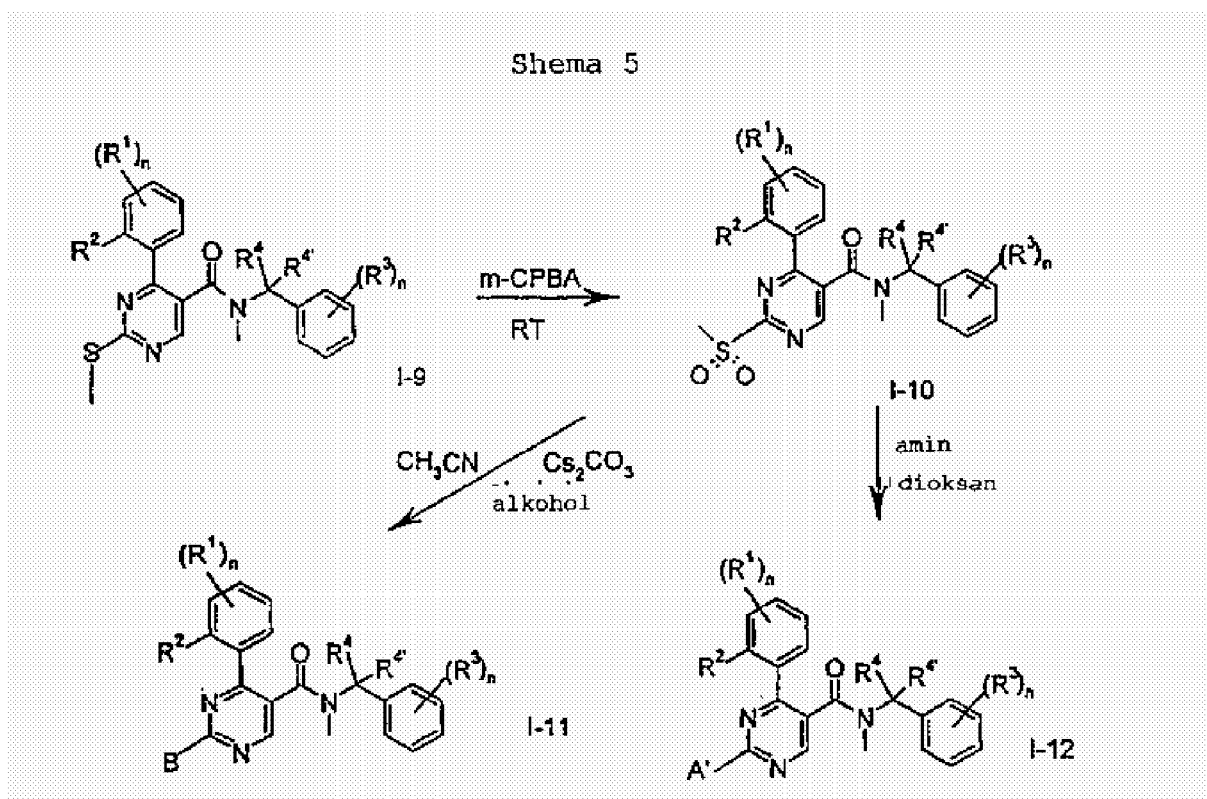
$R'$  je niži alkil, a  $Y$  je halogen.  $A$  je aminska skupina kao što je  $-N(R^4)_2$ , piperazinil, morfolinil, piperidinil ili imidazolil. Preostali supstituenti su dani gore.

Shema 4



5 Definicija supstituenata je dana gore.

Shema 5

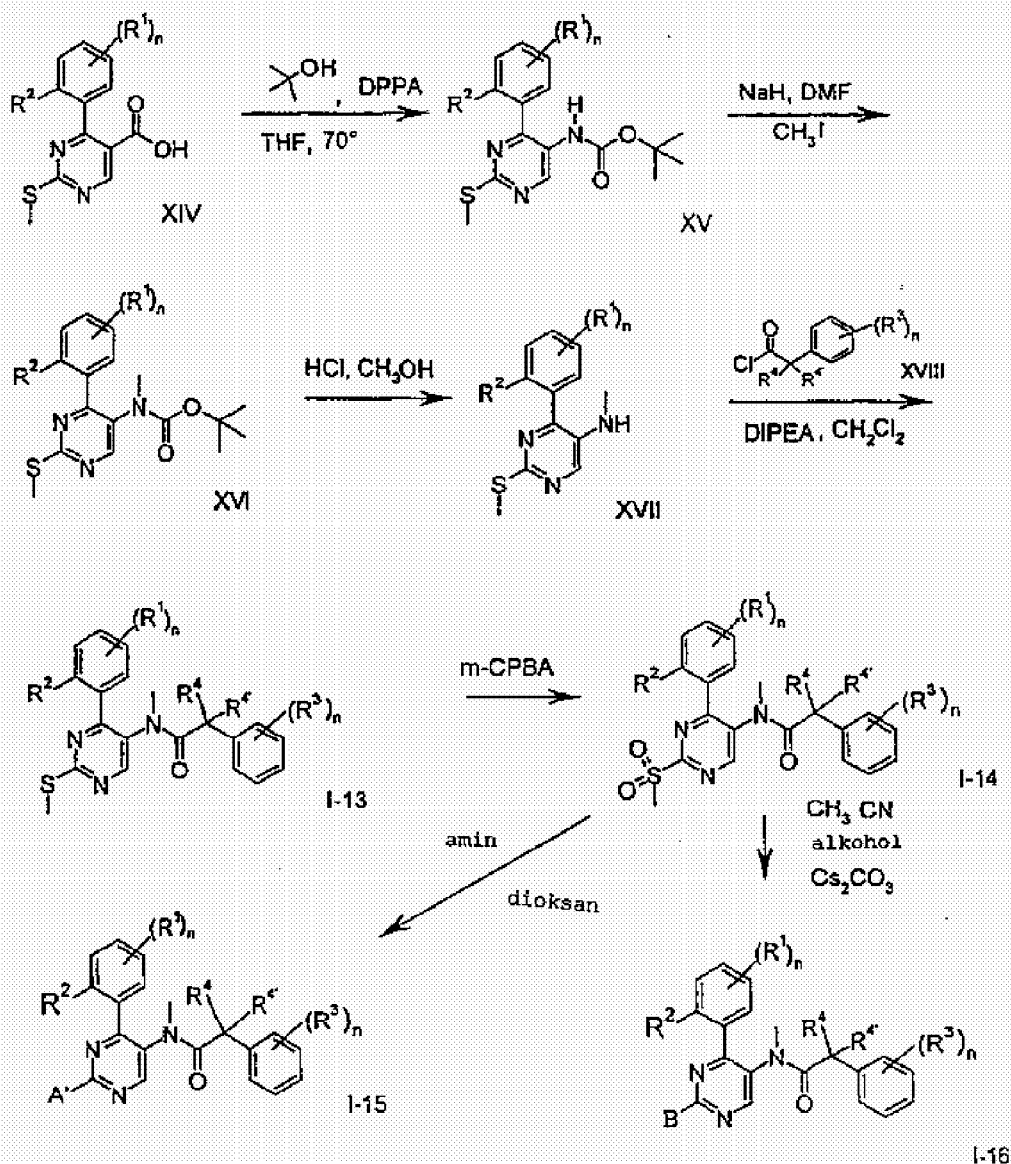


Ovaj tip reakcije opisan je u Bioorg. & Med. Chem., svezak 5, br. 2, str. 437-444, 1997.

- 5  $R^1$ - $R^4$  i  $n$  poprimaju gore dana značenja, B je niži alkoksi,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morfolinil ili  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinil, a  $A'$  je aminska skupina kao što je  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , piperazinil, koji se može zamijeniti, morfolinil, piperidinil, imidazolil, benzilamin ili  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^4)_2$ .



Shema 6



R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> i n poprimaju gore dana značenja, B je niži alkoksi, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n+1</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n+1</sub>-morfolinil ili -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n+1</sub>-piperidinil, a A' jeaminska skupina kao što je -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, piperazinil, koji se može zamijeniti, morfolinil, piperidinil, imidazolil, benzilamin ili -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n+1</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

Kako je prethodno navedeno, spojevi formule I i njihove farmaceutski primjenljive adicijske soli posjeduju vrijedna farmakološka svojstva. Pronađeno je da su spojevi predloženog izuma antagonisti receptora za Neurokinin 1 (NK-1, supstanca P).

Spojevi su ispitivani prema dolje danim testovima.

Afinitet testiranih spojeva prema NK-1 receptoru vrednovan je s humanim NK<sub>1</sub> receptorima u CHO stanicama zaraženih s humanim NK<sub>1</sub> receptorom (primjenom Semliki virusnog ekspresijskog sustava) te radioaktivno označenih s [<sup>3</sup>H]tvari P (konačna koncentracija 0.6 nM). Ispitivanja vezanja izvedena su u HEPES puferu (50 mM, pH 7.4) koji je sadržavao BSA (0.04%) leupeptin (8 u g/ml), MnCl<sub>2</sub> (3 mM) i fosforamidon (2 μM). Ispitivanja vezanja sastojala su 250 μl membranske suspenzije (1.25x10<sup>5</sup> stanica/ispitnoj cijevi), 0.125 μl pufera sredstva za premještanje i 125 μl [<sup>3</sup>H]supstance P. Krivulje premještanja određene su s najmanje sedam koncentracija spoja. Ispitne cijevi su inkubirane 60 min na sobnoj temperaturi nakon kojeg vremena se sadržaj cijevi brzo profiltrirao u vakuumu kroz GF/C filtere prethodno namakane 60 min s PEI (0.3%) s 2x2 ml, isprane s HEPES puferom (50 mM, pH 7.4). Radioaktivnost koja je ostala na filterima mjerena je scintilacijskim brojačem. Sva ispitivanja provedena su tri puta u najmanje 2 odvojena

eksperimenta.

Afinitet prema NK-1 receptoru, dan kao  $pK_1$ , je unutar raspona od 8.00-9.20 za povoljne spojeve. Primjeri takvih spojeva su

|                                                                   |                                                            |      |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|
| (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid<br>karboksilne kiseline | 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoksi)-pirimidin-5-   | 8.45 |
| (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid<br>karboksilne kiseline | 4-(2-kloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-etoksi)-pirimidin-5-   | 8.11 |
| (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid<br>karboksilne kiseline | 4-(2-kloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoksi)-pirimidin-5- | 8.76 |
| (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid<br>karboksilne kiseline | 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-    | 9.14 |
| (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid<br>karboksilne kiseline | 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-    | 8.54 |

Spojevi formule I kao i njihove farmaceutski primjenljive kiselinske adicijske soli mogu se upotrijebiti kao lijekovi, npr. u obliku farmaceutskih pripravaka. Farmaceutski pripravci se mogu davati oralno, npr. u obliku tableta, obloženih tableta, dražeja, mekanih i tvrdih želatinskih kapsula, otopina, emulzija ili suspenzija. Davati se, međutim može i rektalno, npr. u obliku supozitorija, ili parenteralno, npr. u obliku injekcijskih otopina.

Spojevi formule I i njihove farmaceutski primjenljive adicijske soli mogu se obrađivati s farmaceutski inertnim, anorganskim ili organskim ekscipijensima za proizvodnju tableta, obloženih tableta, dražeja i tvrdih želatinskih kapsula. Na primjer za tablete, dražeje i čvrste želatinske kapsule se kao ekscipijensi mogu upotrijebiti laktoza, kukuruzni škrob ili njegovi derivati, talk, stearinska kiselina ili njezine soli, itd.

Prikladni ekscipijensi za mekane želatinske kapsule su npr. biljna ulja, voskovi, masti, polukruti ili tekući polioliti itd.

Prikladni ekscipijensi za proizvodnju otopina i sirupa su npr. voda, polioliti, saharoza, invertni šećer, glukoza itd.

Prikladni ekscipijensi za injekcijske otopine su npr. voda, alkoholi, polioliti, glicerol, biljna ulja itd.

Prikladni ekscipijensi za supozitorije su npr. prirodna ili očvrstnuta ulja, voskovi, masti, polutekući ili tekući polioliti itd.

Štoviše, farmaceutski pripravci mogu sadržavati konzervanse, sredstva za poboljšavanje topljivosti, stabilizatore, sredstva za vlaženje, sredstva za poboljšavanje emulzičnosti, sladila, boje, arome, soli za podešavanje osmotskog tlaka, pufere, sredstva za prikrivanje ili antioksidanse. Također mogu sadržavati i druge terapijski vrijedne supstance.

Doziranje može varirati unutar širokog raspona i ono će, naravno, biti podešeno prema individualnim zahtjevima u svakom pojedinom slučaju. Općenito, u slučaju oralnog davanja trebala bi odgovarati dnevna doza od oko 10 do 1000 mg po osobi spoja opće formule I, premda se gornja granica može povisiti kada je potrebno.

Sljedeći primjeri ilustriraju predloženi izum ne ograničavajući ga. Sve navedene temperature su u Celzijevim stupnjevima.

### Primjer 1

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

#### a) 3,5-bis-trifluormetil-benzilamid 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.50 g (2.33 mmol) 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline, 0.65 ml (4.47 mmol) trietilamina, 0.44 g (2.33 mmol) 1-hidroksi-benzotriazola i 0.44 g (2.33 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorida u 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se doda 0.68 g (2.8 mmol) 3,5-bis-trifluormetil-benzilamina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Reakcijska smjesa se razrijedi s 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ispere s 50 ml 0.5N HCl i 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Vodeni slojevi se ponovo ekstrahiraju s 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Kombinirani organski slojevi se isušuju ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ , etil-acetat) dajući 0.80 g (78%) 3,5-bis-trifluormetil-benzilamida 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine,  $t_f$  188.5-189.5°.

#### b) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.67 g (1.52 mmol) 3,5-bis-trifluormetil-benzilamid metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml N,N-dimetilformamida se doda 0.08 g (1.98 mmol) natrijevog hidrida (60%-tna disperzija u mineralnom ulju) te se reakcijska smjesa miješa 1h. Nakon dodavanja 0.15 ml (2.4 mmol) metil-jodida na 0°C, reakcijska smjesa se miješa 3

sata na RT. Reakcijska smjesa se razdijeli između 50 ml H<sub>2</sub>O, 50 ml luga i 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Faze se odvoje, vodeni sloj se dvaput ispere s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju i upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, etil-acetat/heksan 4:1) dajući 0.50 g (72%) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojnog ulja, MS(EI): 453 (M<sup>+</sup>).

## Primjer 2

(3,5-dikloro-benzil)-metil-amid 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 1a) iz 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3,5-diklorobenzilamina dobije se 3,5-dikloro-benzilamid 2-metil-4-fenil-pirimidin-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina, tt 194-195°C, koji se metilira kako je opisano u Primjeru 1b) dajući (3,5-dikloro-benzil)-metil-amid 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (EI):385 (M<sup>+</sup>).

## Primjer 3

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

### a) Etil-ester 2-(2-bromo-benzil)-3-dimetilamino-akrilne kiseline

Otopini od 25.9 g (95.5 mmol) etil-estera 3-(2-bromo-fenil)-3-okso-propanske kiseline u 200 ml toluena 1 h se dodaje 18.21 g (152 mmol) N,N-dimetilformamid-dimetilacetala otopljenog u 100 ml toluena. Reakcijska smjesa se miješa 1.5 sati na 100°C. Otapalo se upari, a talog pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) dajući 25 g (80%) etil-estera 2-(2-bromo-benzil)-3-dimetilamino-akrilne kiseline kao blijedosmede krutine.

### b) Etil-ester 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Svježe pripremljenoj otopini natrijevog metanolata (pripremljenoj iz 0.77 g (33.7 mmol) Na u 100 ml etanola) se doda 3.18 g (33.7 mmol) acetamidinhidroklorida. Nakon 10 min. se doda otopina od 10.0 g (30.6 mmol) etil-estera 2-(2-bromo-benzil)-3-dimetilamino-akrilne kiseline u 120 ml etanola te se reakcijska smjesa zagrijava 16 sati na 80°C. Otapalo se upari, a talog razrijedi između 100 ml H<sub>2</sub>O i 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Vodena faza se dvaput ekstrahira sa 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) dajući 8.3 g (84%) etil-estera 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedosmedeg ulja.

### c) 4-(2-Bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilna kiselina

Otopini od 8.3 g (25.8 mmol) etil-estera 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml etanola se doda 1.55 g (38.6 mmol) NaOH u 20 ml H<sub>2</sub>O. Nakon 1 h miješanja, reakcijska smjesa se ispere s 100 ml dietiletera. pH vodene faze se podesi na 1 s 25%-tnom HCl, a zatim dvaput ekstrahira s 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare dajući 7.0 g (92%) 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožute pjene.

### d) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (1.71 mmol) 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline, 0.47 ml (3.41 mmol) trietilamina, 0.26 g (1.71 mmol) 1-hidroksi-benzotriazola i 0.32 g (1.71 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid-hidroklorida u 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se doda 0.52 g (2.0 mmol) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Reakcijska smjesa se razrijedi s 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ispere s 50 ml 0.5N HCl i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni slojevi se ponovo ekstrahiraju s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, etilacetat) dajući 0.7 g (77%) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine, tt 121.5-122.5°.

## Primjer 4

3,5-bis-trifluometil-benzilamid 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (1.71 mmol) 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline, 0.47 ml (3.41 mmol) trietilamina, 0.26 g (1.71 mmol) 1-hidroksi-benzotriazola i 0.32 g (1.71 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid-hidroklorida u 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se doda 0.49 g (2.05 mmol) 3,5-bis-trifluometilbenzilamina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Reakcijska smjesa se razrijedi s 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ispere s 50 ml 0.5N HCl i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni slojevi se ponovo ekstrahiraju s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) dajući 0.4 g (45%) 3,5-bis-trifluometil-benzilamida 4-(2-bromo-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine, tt 137.5-138.5°.

## Primjer 5

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2,4-difenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 1a) iz 2,4-difenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3,5-bis-trifluometil-

benzilamina dobije se 3,5-bis-trifluorometil-benzilamid 2,4-difenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina,  $t_f > 220^\circ$ , koji se metilira kako je opisano u Primjeru 1b) dajući (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 2,4-difenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP): 516.2 ( $M+H^+$ ).

#### 5 **Primjer 6**

(3,5-diklorobenzil)-metil-amid 2,4-difenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 1a) iz 2,4-difenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3,5-diklor-benzilamina dobije se 3,5-bis-kloro-benzilamid 2,4-difenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina,  $t_f > 220^\circ$ , koji se metilira kako je opisano u Primjeru 1b) dajući (3,5-diklorobenzil)-metil-amid 2,4-difenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP): 448 ( $M+H^+$ ).

#### 10 **Primjer 7**

(3,5-dikloro-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 1a) iz 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3,5-diklorobenzilamina dobije se 3,5-dikloro-benzilamid 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina,  $t_f 183^\circ$ , koji se metilira kako je opisano u Primjeru 1b) dajući (3,5-dikloro-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ED): 413 ( $M^+$ ).

4-Fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:

Na način analogan opisanom u primjeru 3b) počevši od etil-estera 2-benzoil-3-dimetilamino-akrilne kiseline i butiramidin hidroklorida, a zatim saponifikacijom kako je opisano u primjeru 3c) dobivena je 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilna kiselina.

#### 25 **Primjer 8**

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 1a) iz 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3,5-bis-trifluorometil-benzilamina dobije se 3,5-bis-trifluorometil-benzilamid 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina,  $t_f 194^\circ-195^\circ$ , koji se metilira kako je opisano u Primjeru 1b) dajući (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-propil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP): 482.3 ( $M+H^+$ ).

#### 30 **Primjer 9**

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-piridin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 3 d) iz 4-fenil-2-piridin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-piridin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina,  $t_f 143^\circ-144^\circ$ .

4-Fenil-2-piridin-4-il-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:

Na način analogan opisanom u primjeru 3b) počevši od etil-estera 2-benzoil-3-dimetilamino-akrilne kiseline i izonikotinamidin hidroklorida, a zatim saponifikacijom kako je opisano u primjeru 3c) dobije se 4-fenil-2-piridin-4-il-pirimidin-5-karboksilna kiselina.

#### 45 **Primjer 10**

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-fenil-[2,2']bipirimidinil-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 3d) iz 4-fenil-[2,2']bipirimidinil-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-fenil-[2,2']bipirimidinil-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina,  $t_f 172^\circ-173^\circ$ .

4-Fenil-[2,2']bipirimidinil-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:

Na način analogan opisanom u primjeru 3b) počevši od etil-estera 2-benzoil-3-dimetilamino-akrilne kiseline i pirimidin-2-karboksamidin hidroklorida, a zatim saponifikacijom kako je opisano u primjeru 3c) dobije se 4-fenil-[2,2']bipirimidinil-5-karboksilna kiselina.

#### 60 **Primjer 11**

3,5-trifluorometil-benzilamid 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 1a) iz 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3,5-bis-(trifluorometil)-benzilamina dobije se 3,5-trifluorometil-benzilamid 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne

kiseline kao bezbojna krutina, tt 146.7°-146.9°.

2-Metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi: Na način analogan opisanom u primjeru 3a)-3c) počevši od etil-estera naftalen-1-il-3-okso-propanske kiseline i N,N-dimetilformamid-dimetilacetala dobije se 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilna kiselina.

#### Primjer 12

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 1b) iz 3,5-bis-trifluormetil-benzilamida 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i metiljodida dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina, tt 164.9°-165.2°.

#### Primjer 13

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 3d) iz 4-(2-metoksi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina, tt 140°-141°.

4-(2-metoksi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:

Na način analogan opisanom u primjeru 3a)-3c) počevši od etil-estera 3-(2-metoksi-fenil)-3-okso-propanske kiseline i N,N-dimetilformamid-dimetilacetala dobije se 4-(2-metoksi-fenil)-2-metil-pirimidin-5-karboksilna kiselina.

#### Primjer 14

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 3 g (12.18 mmol) 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline, 3.32 ml (24.36 mmol) trietilamina, 1.84 g (12.18 mmol) 1-hidroksibenzotriazola i 2.33 g (12.81 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid-hidroklorida u 170 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se doda 3.76 g (14.62 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati, a zatim razrijedi sa 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ispere sa 100 ml 0.5N HCl i 100 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni slojevi se ponovo ekstrahiraju sa 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isušuju (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetat) dajući 4.15 g (67%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine, tt 119.1-119.8°.

#### Primjer 15

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 4.15 g (85.5 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 170 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> doda se na 5° 5.27 g (21.4 mmol) 3-kloroperoksibenzojeve kiseline (70%) te se reakcijska smjesa miješa 3 sata na RT. Nakon dodavanja 150 ml zas. otopine NHCO<sub>3</sub>, slojevi se odvoje, organska faza se ispere sa zas. otopinom NaHCO<sub>3</sub>, isušuje (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), profiltrira te upari. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 40:1) dajući 4.20 g (95%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine, MS (EI):517 (M<sup>+</sup>).

#### Primjer 16

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (0.97 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml dioksana se doda 0.27 ml (2.42 mmol) 1-metilpiperazina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdijeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, kombinirani organski slojevi se isušuju (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 9:1) dajući 0.4 g (77%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojnog ulja, MS(ISP) :538.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 17

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-benzilamino-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.4 g (0.77 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml dioksana se doda 0.21 ml (1.923 mmol) benzilamina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdijeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a

kombinirani organski slojevi isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 40:1) dajući 0.2 g (47%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-benzilamino-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine, 117.2-118.1°.

5 **Primjer 18**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.4 g (0.77 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml dioksana se doda 0.17 ml (1.93 mmol) morfolina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon upravljanja otapala, talog se razdjeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a kombinirani organski slojevi isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 40:1) dajući 0.21 g (52%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-morfolin-4-il-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine, 168.1-168.4°.

15 **Primjer 19**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (0.96 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml dioksana se doda 0.208 g (2.15 mmol) piperazina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon upravljanja otapala, talog se razdjeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a kombinirani organski slojevi isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 40:1) dajući 0.42 g (83%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-fenil-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojnog ulja, MS(ISP): 524.1 (M+H<sup>+</sup>).

25 **Primjer 20**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (0.96 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml dioksana se doda 0.276 g (2.15 mmol) cis-2,6-dimetil-piperazina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon upravljanja otapala, talog se razdjeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a kombinirani organski slojevi isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 40:1) dajući 0.51 g (96%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojnog ulja, MS(ISP): 552.1 (M+H<sup>+</sup>).

35 **Primjer 21**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.4 g (0.77 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml dioksana se doda 0.211 ml (1.93 mmol) 2-dimetilaminoetilamina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon upravljanja otapala, talog se razdjeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a kombinirani organski slojevi isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol/NH<sub>4</sub>OH 140:10:1) dajući 0.22 g (54%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine, 109.5-110.3°.

45 **Primjer 22**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-piperidin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (0.96 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml dioksana se doda 0.183 g (2.15 mmol) piperidina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon upravljanja otapala, talog se razdjeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a kombinirani organski slojevi isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetat 20:1) dajući 0.48 g (95%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-fenil-2-piperidin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožute krutine nalik vosku, MS(ISP): 523.2 (M+H<sup>+</sup>).

55 **Primjer 23**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-[4-(2-hidroksi-etil)-piperazin-1-il]-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (0.96 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml dioksana se doda 0.28 g (2.15 mmol) N-(2-hidroksi-etil)-piperazina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon upravljanja otapala, talog se razdjeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a kombinirani organski slojevi isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 6:1) dajući 0.43 g (78%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-[4-(2-hidroksi-etil)-piperazin-1-il]-

4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožute krutine nalik vosku, MS(ISP): 568.2 ( $M+H^+$ ).

#### Primjer 24

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (0.96 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 20 ml acetonitrila se doda 0.15 g (1.16 mmol) N-(2-hidroksietil)-morfolina i 1.57 g (4.83 mmol)  $CS_2CO_3$ . Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdijeli između 50 ml  $CH_2Cl_2$  i 50 ml  $H_2O$ . Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml  $CH_2Cl_2$  a kombinirani organski slojevi isušuje ( $MgSO_4$ ), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH$  40:1) dajući 0.39 g (68%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožutog ulja, MS(ISP): 569.2 ( $M+H^+$ ).

#### Primjer 25

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-(2-piperidin-1-il-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (0.96 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 20 ml acetonitrila se doda 0.15 g (1.16 mmol) N-(2-hidroksietil)-piperidina i 1.57 g (4.83 mmol)  $CS_2CO_3$ . Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdijeli između 50 ml  $CH_2Cl_2$  i 50 ml  $H_2O$ . Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml  $CH_2Cl_2$ , a kombinirani organski slojevi isušuje ( $MgSO_4$ ), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  200:10:1) dajući 0.47 g (85%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-fenil-2-(2-piperidin-1-il-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožutog ulja, MS(ISP): 567.2 ( $M+H^+$ ).

#### Primjer 26

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (0.96 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 20 ml acetonitrila se doda 0.10 g (1.16 mmol) 2-dimetilamino-etanola i 1.57 g (4.83 mmol)  $CS_2CO_3$ . Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdijeli između 50 ml  $CH_2Cl_2$  i 50 ml  $H_2O$ . Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml  $CH_2Cl_2$ , a kombinirani organski slojevi isušuje ( $MgSO_4$ ), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  110:10:1) dajući 0.43 g (82%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožutog ulja, MS(ISP): 527.2 ( $M+H^+$ ).

#### Primjer 27

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(3-dimetilamino-propoksi)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.5 g (0.96 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 20 ml acetonitrila se doda 0.14 g (1.16 mmol) 2-dimetilamino-propanola i 1.57 g (4.83 mmol)  $CS_2CO_3$ . Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdijeli između 50 ml  $CH_2Cl_2$  i 50 ml  $H_2O$ . Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml  $CH_2Cl_2$ , a kombinirani organski slojevi isušuje ( $MgSO_4$ ), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  110:10:1) dajući 0.50 g (95%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-(3-dimetilamino-propoksi)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožutog ulja, MS(ISP): 541.2 ( $M+H^+$ ).

#### Primjer 28

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metoksi-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Suspenciji od 0.4 g (0.77 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml metanola se doda 0.10 g (1.93 mmol) natrijevog metanolata (95%). Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdijeli između 50 ml  $CH_2Cl_2$  i 50 ml  $H_2O$ . Vodeni sloj se ekstrahira s 50 ml  $CH_2Cl_2$ , a kombinirani organski slojevi isušuje ( $MgSO_4$ ), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH$  40:1) dajući 0.23 g (63%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metoksi-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine,  $mp$  101.2-102°.

#### Primjer 29

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-karbamoil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 3 d) iz 2-karbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-karbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina,  $mp$  161-163°.

2-karbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se rabi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:  
Na način analogan opisanom u primjeru 3b) počevši od etil-estera 2-benzil-3-dimetilamino-akrilne kiseline i malonamidin hidroklorida, a zatim saponifikacijom kako je opisano u Primjeru 3c) dobivena je 2-karbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilna kiselina.

### Primjer 30

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-cijanometil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.50 g (1.01 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-karbamoilmetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 0.17 ml piridina u 10 ml dioksana se doda 0.15 ml (1.06 mmol) trifluoracetanhidrida te se rezultirajuća reakcijska smjesa miješa 1 sat na 50°. Reakcijska smjesa se izlije na led/foO i tri puta ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1) dajući 0.25 g (51%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-cijanometil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne krutine, tt 114-116°.

### Primjer 31

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-hidroksimetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 3 d) iz 2-hidroksimetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-hidroksimetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS(EI):469 (M<sup>+</sup>).

2-hidroksimetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se rabi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:  
Na način analogan opisanom u primjeru 3 b) počevši od etil-estera 2-benzil-3-dimetilamino-akrilne kiseline i 2-hidroksi-acetamidin-hidroklorida, a zatim saponifikacijom kako je opisano u Primjeru 3c) dobivena je 2-hidroksimetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilna kiselina.

### Primjer 32

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-dimetilaminometil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

a) 5-[(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-karbamoil]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil-ester metansulfonske kiseline

Otopini od 2.64 g (5.62 mmol) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-hidroksimetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1.17 ml (8.44 mmol) trietilamina u 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na 0°C se doda 0.479 ml (6.19 mmol) metansulfonil-klorida. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Reakcijska smjesa se izlije na zasićenu otopinu NaHCO<sub>3</sub>, a zatim tri puta ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetat 8:1) dajući 2.30 g (74%) 5-[(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-karbamoil]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil-estera metansulfonske kiseline kao bezbojnog viskoznog ulja, MS (ISP): 548.1 (M+H<sup>+</sup>).

b) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-dimetilaminometil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.40 g (0.73 mmol) 5-[(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-karbamoil]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil-estera metansulfonske kiseline u 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se doda 1 ml 5.6 M otopine dimetilamina u etanolu. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati na RT. Reakcija se izlije u H<sub>2</sub>O te tri puta ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) dajući 0.33 g (90%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-dimetilaminometil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojnog ulja, MS (ISP): 497.2 (M+H<sup>+</sup>).

### Primjer 33

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-ilmetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.40 g (0.73 mmol) 5-[(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-karbamoil]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil-estera metansulfonske kiseline u 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se doda 0.095 ml (1.10 mmol) morfolina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati na RT. Reakcijska smjesa se izlije u H<sub>2</sub>O te tri puta ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) dajući 0.33 g (88%) (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-morfolin-4-ilmetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožute krutine nalik vosku, MS (ISP) : 539.3 (M+H<sup>+</sup>).

### Primjer 34

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.40 g (0.73 mmol) 5-[(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-karbamoil]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil-estera metansulfonske kiseline u 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se doda 0.12 ml (1.1 mmol) N-metilpiperazina. Reakcijska smjesa se miješa 16



sati na RT. Reakcijska smjesa se izlije u H<sub>2</sub>O te tri puta ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) dajući 0.31 g (77%) (3,5-bis-trifluometil-benzil) -metil-amida 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožute krutine nalik vosku, MS (ISP): 552.2 (M+H<sup>+</sup>).

### Primjer 35

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-piperidin-1-ilmetil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.40 g (0.73 mmol) 5-[(3,5-bis-trifluometil-benzil) -metil-karbamoil]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil-estera metansulfonske kiseline u 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se doda 0.11 ml (1.1 mmol) piperidina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati na RT, a zatim izlije u H<sub>2</sub>O te tri puta ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) dajući 0.32 g (81%) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-fenil-2-piperidin-1-ilmetil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožute krutine nalik vosku, MS (ISP): 537.2 (M+H<sup>+</sup>).

### Primjer 36

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-imidazol-1-ilmetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 0.40 g (0.73 mmol) 5-[(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-karbamoil]-4-fenil-pirimidin-2-ilmetil-estera metansulfonske kiseline i 0.04 g (0.80 mmol) natrijevog metanolata u 15 ml N,N-dimetilformamida se doda 0.59 g (0.88 mmol) imidazola. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati na RT. Reakcijska smjesa se upari, a talog razdjeli između H<sub>2</sub>O i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Vodeni sloj se dva puta ekstrahira s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) dajući 0.24 g (63%) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 2-imidazol-1-ilmetil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožute krutine, MS (ISP): 520.2 (M+H<sup>+</sup>).

### Primjer 37

(3,5-bis-trifluometil-benzil) -metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

#### a) etil-ester 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Suspenciji od 3.81 g (46.54 mmol) natrijevog acetata i 6.47 g (23.27 mmol) metilzotiourea-sulfata u 100 ml N,N-dimetilformamida odjednom se doda otopina od 6.90 g (21.15 mmol) etil-estera 2-(2-bromo-benzil)-3-dimetilamino-akrilne kiseline u 20 ml N,N-dimetilformamida te se rezultirajuća reakcijska smjesa miješa 16 sati na 90°. Otapalo se upari, a talog razdjeli između 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 100 ml H<sub>2</sub>O. Vodena faza se dva puta ekstrahira sa 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dajući 5.20 g (69%) etil-estera 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedozelenog ulja.

#### b) 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilna kiselina

Otopini od 5.10 g (14.4 mmol) etil-estera 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 10 ml etanola se doda 10 ml 2N otopine NaOH. Nakon 1 sat miješanja žutoj otopini se doda 50 ml H<sub>2</sub>O i 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. pH vodene faze se podesi na 1 s 25%-tnom HCl, faze se odvoje, a vodena faza dva puta ekstrahira s 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), filtriraju te upare dajući 4.60 g (98%) 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao sivobijele krutine.

#### c) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil) -2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 2 g (6.15 mmol) 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline, 1.71 ml (12.3 mmol) trietilamina, 0.94 g (6.15 mmol) 1-hidroksibenzotriazola i 1.17 ml (6.15 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilkarbodiimida u 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se doda 1.63 g (6.34 mmol) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Reakcijska smjesa se razrijedi s 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ispere s 50 ml 0.5N HCl i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni slojevi se ponovo ekstrahiraju sa 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), filtriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) dajući 3.0 g (86%) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-(2-bromo-fenil) -2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijele pjene, MS (ISP) :566,564 (M+H<sup>+</sup>).

### Primjer 38

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-metansulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 15, iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3-kloroperbenzojeve kiseline dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-metansulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 598,596 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 39**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-amino-4-(2-bromo-fenil) -pirimidin-5-karboksilne kiseline

Kroz otopinu od 0.42 g (0.7 mmol) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 30 ml N,N-dimetilformamida se 10 min. pušta struja NH<sub>3</sub>. Reakcijska otopina se miješa 4 sata. Otapalo se upari, a talog razdijeli između 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 20 ml H<sub>2</sub>O. Vodena faza se dva puta ekstrahira s 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isušuje (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 140:10:1) dajući 0.29 g (77%) (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 2-amino-4-(2-bromo-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijele pjene, MS (ISP): 535.1, 533.1 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 40**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metil-piperazin-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metil-piperazin-il)-pirimidin-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 618.1, 616.1 (M+H<sup>+</sup>), koja se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid-fumarat 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-karboksilne kiseline (1:1), tt 179-180°.

**Primjer 41**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-4-(2-bromo-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 20 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i cis-2,6-dimetil-piperazina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-4-(2-bromo-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP) 632.0, 630.0 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 42**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 19 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i piperazina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 603.9, 601.9 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 43**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil) -metil-amida 4-(2-bromo-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 605, 603 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 44**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 c) iz 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (EI) :519 (M<sup>+</sup>).

4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 a), b) iz etil-estera 2-(2-kloro-benzoil)-3-dimetilamino-akrilne kiseline i S-metilzotiourea sulfata, a zatim saponifikacijom dobije se 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilna kiselina kao bijela pjena.

**Primjer 45**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-metansulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 15 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3-kloroperbenzojeve kiseline dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-metansulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 552.0 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 46**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-{4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 5 Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 572.1 ( $M+H^+$ ) koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat 4-(2-kloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1),  $t_f$  174.8-175.8°.

10

**Primjer 47**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-4-(2-kloro-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 15 Na način analogan opisanom u Primjeru 20 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i cis-2,6-dimetilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-4-(2-kloro-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 586.1 ( $M+H^+$ ).

**Primjer 48**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 25 Na način analogan opisanom u Primjeru 19 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i piperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 558.2 ( $M+H^+$ ) koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat 4-(2-kloro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1),  $t_f$  123-126°.

**Primjer 49**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 35 Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 559.1 ( $M+H^+$ )

**Primjer 50**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 40 Na način analogan opisanom u Primjeru 21 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilaminoetilamina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 560.2 ( $M+H^+$ ).

**Primjer 51**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 50 Na način analogan opisanom u Primjeru 24 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i N-(2-hidroksietil)-morfolina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 603.0 ( $M+H^+$ ).

**Primjer 52**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

55

- Na način analogan opisanom u Primjeru 26 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilamino-etanola dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP): 561.2 ( $M+H^+$ ).

60

**Primjer 53**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 27 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-fenil)-2-metilsulfonyl-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilamino-propanola dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP): 575.1 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 54**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 37c) iz 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS(EI):499 (M<sup>+</sup>).

2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se rabi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi: Na način analogan opisanom u Primjeru 37 a), b) iz etil-estera 2-(2-metil-benzoil)-3-dimetilamino-akrilne kiseline i S-metilzotioiurea sulfata, a zatim saponifikacijom dobije se 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilna kiselina kao bijela pjena.

**Primjer 55**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 15 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3-kloroperbenzojeve kiseline dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline, MS (ISP) :532.1 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 56**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 552.1 (M+H<sup>+</sup>), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid-fumarat 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1), tt 151.5-152.5°.

**Primjer 57**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 20 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i cis-2,6-dimetilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP) : 566.3 (M+H<sup>+</sup>), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid-fumarat (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:0.5), tt 203.5-204.5°.

**Primjer 58**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 19 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i piperazina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 538.3 (M+H<sup>+</sup>), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid-fumarat 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1), tt 149.5-151.5°.

**Primjer 59**

(3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-bis-trifluometil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (EI): 538 (M<sup>+</sup>).

**Primjer 60**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 26 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilamino-etanola dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP) : 541.2 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 61**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil) -metil-amid 2-(3-dimetilamino-propoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 27 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil) -metil-amida 2-metilsulfonyl-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilamino-propanola dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-propoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP) : 555.2 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 62**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 c) iz 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (EI): 515 (M<sup>+</sup>).

4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 a), b) iz etil-estera 2-(2-metoksi-benzoil)-3-dimetilamino-akrilne kiseline i S-metilizotiourea sulfata, a zatim saponifikacijom dobije se 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilna kiselina kao bijela pjena.

**Primjer 63**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfonyl-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 15 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3-klorperbenzojeve kiseline dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfonyl-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 548.1 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 64**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP) :568.5 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 65**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-metoksi-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 20 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i cis-2,6-dimetilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-metoksi-fenil)-2-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):582.2 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 66**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 19 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i piperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):554.2 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 67**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-metoksi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, *tt* 190.8-192.0°.

**Primjer 68**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 37c) iz 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (EI) :503 (M<sup>+</sup>) .

**Primjer 69**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 15 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3-klorperbenzojeve kiseline dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (EI):535 (M<sup>+</sup>).

**Primjer 70**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil) -metil-amid 4-(4-fluor-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(4-fluoro-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (EI): 555 (M<sup>+</sup>), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat 4-(4-fluor-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1), *tt* 144.5-145.5°.

**Primjer 71**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 20 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i cis-2,6-dimetilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 570.2 (M+H<sup>+</sup>), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:0.5), *tt* 220-223°.

**Primjer 72**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 19 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i piperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):542.2 (M+H<sup>+</sup>), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat 4-(4-fluor-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1), *tt* 155-158°C.

**Primjer 73**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):543.2 (M+H<sup>+</sup>) .

**Primjer 74**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 c) iz 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-

pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela krutina, tt 109.5-110°.

4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:

- 5 Na način analogan opisanom u Primjeru 37 a), b) iz etil-estera 2-(2-fluoro-benzoil)-3-dimetilamino-akrilne kiseline i S-metilzotiourea sulfata, a zatim saponifikacijom dobije se 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilna kiselina kao bijela pjena.

#### Primjer 75

- 10 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 15 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3-klorperbenzojeve kiseline dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP) :536.2 (M+H<sup>+</sup>).

15

#### Primjer 76

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluor-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 20 Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluor-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP) :556.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 77

- 25 (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 30 Na način analogan opisanom u Primjeru 20 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i cis-2,6-dimetilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP) :570.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 78

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 35 Na način analogan opisanom u Primjeru 19 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i piperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):542.2 (M+H<sup>+</sup>), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat 4-(4-fluor-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1), tt 124.8-125.1°.

40

#### Primjer 79

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluor-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

- 45 Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluor-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (EI):542 (M<sup>+</sup>).

#### Primjer 80

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

50

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 c) iz 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela krutina, MS (EI): 517 (M<sup>+</sup>).

- 55 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako je slijedi:

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 a), b) iz etil-estera 2-(4-fluoro-2-metil-benzoil)-3-dimetilamino-akrilne kiseline i S-metilzotiourea-sulfata, a zatim saponifikacijom dobije se 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilna kiselina kao bijela pjena.

60

**Primjer 81**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 15 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil) -metil-amida 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3-klorperbenzojeve kiseline dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (EI):549 ( $M^+$ ).

**Primjer 82**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil) -2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):570.2 ( $M+H^+$ ), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1), tt 185.0-186.5°.

**Primjer 83**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 20 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i cis-2,6-dimetilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):548.1 ( $M+H^+$ ), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluor-2-metil-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline.

**Primjer 84**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 19 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i piperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):556.1 ( $M+H^+$ ), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil) -metil-amid-fumarat 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1), tt 143-145°.

**Primjer 85**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):557.1 ( $M+H^+$ ).

**Primjer 86**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 c) iz 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (EI):535 ( $M^+$ ).

2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako je slijedi:

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 a), b) iz etil-estera 3-dimetilamino-2-(naftalen-1-karbonil)-akrilne kiseline i S-metilzotiourea-sulfata, a zatim saponifikacijom dobije se 2-metilsulfanil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilna kiselina kao bijela pjena.



**Primjer 87**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 15 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3-klorperbenzojeve kiseline dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):568.1 ( $M+H^+$ ).

**Primjer 88**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela krutina tt 170.6-170.9°.

**Primjer 89**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 20 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i cis-2,6-dimetilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):602.1 ( $M+H^+$ ), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:0.5), tt 247-249°.

**Primjer 90**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 19 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i piperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):574.2 ( $M+H^+$ ), koji se na uobičajen način obrađuje s fumarnom kiselinom dajući (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid-fumarat 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline (1:1), tt 176-178°.

**Primjer 91**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfonil-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):575.1 ( $M+H^+$ ).

**Primjer 92**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 3 d) iz 4-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna krutina, tt 127°-128°.

4-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:

Na način analogan opisanom u primjeru 3 b) počevši od etil-estera 2-benzil-3-dimetilamino-akrilne kiseline i 3-amidinopiridin-hidroklorida, a zatim saponifikacijom kako je opisano u primjeru 3 c) dobivena je 4-fenil-2-piridin-3-il-pirimidin-5-karboksilna kiselina, MS (EI):277 ( $M^+$ ).

**Primjer 93**

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluorfenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 c) iz 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluorfenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP):538.1 ( $M+H^+$ ).

4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilna kiselina koja se koristi kao početna supstanca dobivena je kako slijedi:

Na način analogan opisanom u Primjeru 37 a), b) iz etil-estera 2-(2-kloro-4-fluor-benzil)-3-dimetilamino-akrilne

kiseline i S-metilzotiourea-sulfata, a zatim saponifikacijom dobije se 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilna kiselina kao bijela pjena.

#### Primjer 94

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 15 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 3-klorperbenzojeve kiseline dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 570.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 95

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 590.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 96

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 577.0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 97

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 19 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i piperazina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bijela pjena, MS (ISP): 576.0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 98

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 26 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilaraino-etanola dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP): 579.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 99

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 27 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilamino-propanola dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP): 593.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 100

(3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 24 iz (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amida 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-metilsulfonil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i N-(2-hidroksietil)-morfolina dobije se (3,5-bis-trifluormetil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluor-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožuto ulje, MS (ISP): 621.0 (M+H<sup>+</sup>).

**Primjer 101**

(3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 3.00 g (11.52 mmol) 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 70 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3.21 ml (23.05 mmol) trietilamina, 1.55 g (11.52 mmol) 1-hidroksibenzotriazola i 2.20 g (11.52 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid-hidroklorida se doda 2.29 g (12.68 mmol) (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Reakcijska smjesa se razrijedi sa 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ispere sa 100 ml 0.5N HCl i 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Vodeni slojevi se ponovo ekstrahiraju sa 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Kombinirani organski slojevi se isušuje ( $\text{MgSO}_4$ ), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) dajući 4.20 g (86%) (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amida 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojnog ulja, MS (ISP):424.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Primjer 102**

(3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 4.00 g (9.44 mmol) (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amida 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  na  $5^\circ$  se doda 5.82 g (23.61 mmol) 3-klorperbenzojeve kiseline (70%) te se reakcijska smjesa miješa 3 sata na RT. Nakon dodavanja zas. otopine  $\text{NaHCO}_3$ , slojevi se odvoje, a organska faza se ispere sa zas. otopinom  $\text{NaHCO}_3$ , isušuje ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), profiltrira te upari. Talog se pročisti kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{etil-acetat}$  4:1) dajući 2.00 g (46%) (3, 5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne pjene, MS (ISP):456.5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Primjer 103**

(3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-dimetoksi-benzil) -metil-amida 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje, MS (ISP):476.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Primjer 104**

(3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amida 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna pjena, MS (ISP):463.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Primjer 105**

(3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 21 iz (3,5-dimetoksi-benzil) -metil-amida 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilaminoetilamina dobije se (3,5-dimetoksi-benzil) -metil-amid 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožuto ulje, MS (ISP): 464.4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Primjer 106**

(3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 26 iz (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amida 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilaminoetanolom dobije se (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožuto ulje, MS (ISP) :465.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Primjer 107**

(3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amid 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 2.60 g (9.99 mmol) 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 70 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2.78 ml (19.98 mmol) trietilamina, 1.34 g (9.99 mmol) 1-hidroksibenzotriazola i 1.91 g (9.99 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorida, se doda 1.78 g (11.99 mmol) (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Reakcijska smjesa se razrijedi sa 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ispere sa 100 ml 0.5N HCl i 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Vodeni slojevi se ponovo ekstrahiraju sa 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Kombinirani organski slojevi se isušuje ( $\text{MgSOO}$ ), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  40:1) dajući 3.20 g (82%) (3,5-dimetoksi-benzil)-metil-amida 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožutog ulja, MS(EI) :391 ( $\text{M}^+$ ).

**Primjer 108**

(3,5-dimetil-benzil)-metil-amid 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Otopini od 3.20 g (8.17 mmol) (3,5-dimetil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 70 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  na 5° se doda 3.52 g (20.43 mmol) 3-klorperbenzojeve kiseline (70%) te se reakcijska smjesa miješa 3 sata na RT. Nakon dodavanja 100 ml zas. otopine  $\text{NaHCO}_3$ , slojevi se odvoje, organska faza se ispere sa zas. otopinom  $\text{NaHCO}_3$ , isuši ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), profiltrira te upari. Talog se pročisti kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /etil-acetat 4:1) dajući 2.55 g (73%) (3,5-dimetil-benzil)-metil-amida 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojne pjene, MS (EI): 423 ( $\text{M}^+$ ).

**Primjer 109**

(3,5-dimetil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 16 iz (3,5-dimetil-benzil)-metil-amida 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 1-metilpiperazina dobije se (3,5-dimetil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna pjena, MS (ISP): 444.5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Primjer 110**

(3,5-dimetil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 18 iz (3,5-dimetil-benzil)-metil-amida 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i morfolina dobije se (3,5-dimetil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao bezbojna pjena, MS (EI): 430 ( $\text{M}^+$ ).

**Primjer 111**

(3,5-dimetil-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline

Na način analogan opisanom u Primjeru 26 iz (3,5-dimetil-benzil)-metil-amida 2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline i 2-dimetilaminoetanolom dobije se (3,5-dimetil-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline kao blijedožuto ulje, MS (ISP): 433.5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Primjer 112**

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

**a) tert-butil-ester (2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-karbaminske kiseline**

Otopini od 2.33 g (8.95 mmol) 2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline, 1.25 ml trietilamina (8.95 mmol) i 1.68 ml (17.9 mmol) u 30 ml THF se doda 1.97 ml (8.95 mmol) difenilfosforilazida, a rezultirajuća otopina se zagrijava na refluksu 12 sati. Nakon upravljanja otapala talog se razdjeli između  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Vodena faza se dvaput ekstrahira s  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Kombinirani organski slojevi se isuše ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /etil-acetat 15:1) dajući 1.95 g (65%) tert-butil-estera (2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-karbaminske kiseline kao bezbojne krutine, MS (TSP): 331 ( $\text{M}^+$ ).

**b) tert-butil-ester metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-karbaminske kiseline**

Otopini od 1.9 g (5.73 mmol) tert-butil-estera (2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-karbaminske kiseline u 15 ml N,N-dimetilformamida se doda 0.29 g (7.45 mmol) natrijevog hidrida (60%-tna disperzija u mineralnom ulju) te se reakcijska smjesa miješa 1 sat. Nakon dodavanja 0.57 ml (9.17 mmol) metil-jodida na 0°C, reakcijska smjesa se miješa 3 sata. Reakcijska smjesa se razdjeli između 75 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 75 ml luga i 75 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Faze se odvoje, vodeni sloj se dvaput ispere sa 75 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Kombinirani organski slojevi se isuše ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /etil-acetat 15:1) dajući 1.95 g (98%) tert-butil-estera metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-karbaminske kiseline kao bezbojnog ulja. MS (TSP): 345 ( $\text{M}^+$ ).

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

Otopina od 1.95 g (5.64 mmol) tert-butil-estera metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-karbaminske kiseline u 30 ml MeOH/HCl (2N) se miješa na 50° 3 sata. Nakon upravljanja otapala, talog se razdjeli između 40 ml 1N NaOH i 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Faze se odvoje, vodeni sloj se dvaput ispere sa 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Kombinirani organski slojevi se isuše ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /etil-acetat 10:1) dajući 1.30 g (94%) metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-amina kao bijele krutine, MS (EI): 245 ( $\text{M}^+$ ).

**d) 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-metil-N-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-izobutiramid**

Otopini od 1.30 g (5.3 mmol) metil-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-amina i 1.36 ml (7.95 mmol) N-etildizopropilamina u 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se doda otopina od 1.30 g (5.3 mmol) 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-2-metil-propionil-klorida u 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  te se reakcijska smjesa miješa 24 sata na RT. Reakcijska smjesa se izlije na 50 ml 0.5 N

otopine NaOH. Faze se odvoje, vodeni sloj se dvaput ispere sa 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Kombinirani organski slojevi se isuš (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetat 10:1) dajući 2.30 g (82%) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-metilsulfanil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-izobutiramida kao bijele krutine tt 124-125°, MS (ISP):528.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 113

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

Otopini od 2.20 g (4.17 mmol) (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amida 2-metilsulfanil-4-fenil-pirimidin-5-karboksilne kiseline u 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na 5° se doda 2.57 g (10.43 mmol) 3-klorperbenzojeve kiseline (70%) te se reakcijska smjesa miješa 3 sata na RT. Nakon dodavanja 100 ml zas. otopine NaHCO<sub>3</sub>, slojevi se odvoje, organska faza se ispere sa zas. otopinom NaHCO<sub>3</sub>, isuš (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), profiltrira te upari. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetat 10:1) dajući 2.30 g (98%) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-izobutiramida kao bezbojne pjene, MS (ISP):560.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 114

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

Otopini od 0.5 g (0.98 mmol) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-izobutiramida u 10 ml dioksana doda se 0.25 ml (2.23 mmol) 1-metilpiperazina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdjeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira sa 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 110:10:1) dajući 0.37 g (71%) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-izobutiramida kao bezbojne krutine, tt 149°-151°, MS (ISP):580.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 115

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

Otopini od 0.4 g (0.71 mmol) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-izobutiramida u 10 ml dioksana se doda 0.19 ml (2.14 mmol) morfolina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdjeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira sa 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetat) dajući 0.34 g (84%) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-izobutiramida kao bezbojne krutine, tt 151°-152°, MS (ISP):567.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 116

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

Otopini od 0.35 g (0.63 mmol) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-izobutiramida u 10 ml dioksana se doda 0.20 ml (1.88 mmol) 2-dimetilaminoetilarnina. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdjeli između 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira sa 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) dajući 0.23 g (64%) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-N-metil-izobutiramida kao bezbojne krutine, tt 143°-144°, MS (ISP):568.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 117

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

Otopini od 0.4 g (0.71 mmol) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-izobutiramida u 15 ml acetonitrila se doda 0.09 ml (0.93 mmol) 2-dimetilamino-etanola i 1.17 g (3.57 mmol) CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdjeli između 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 40 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, kombinirani organski slojevi se isuš (MgSO<sub>4</sub>), profiltriraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 110:10:1) dajući 0.36 g (88%) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-N-metil-izobutiramida kao bezbojne krutine, tt 140°-141°, MS (ISP):569.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Primjer 118

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-izobutiramid

Otopini od 0.4 g (0.71 mmol) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metansulfonil-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-N-metil-N-(2-hidroksimetil)-morfolina i 1.17 g (3.57 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati. Nakon uparavanja otapala, talog se razdjeli između 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 40 ml H<sub>2</sub>O. Vodeni sloj se ekstrahira s 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, kombinirani organski

slojevi se isuše ( $\text{MgSO}_4$ ), profiliraju te upare. Talog se pročisti kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  110:10:1) dajući 0.35 g (80%) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-izobutiramida kao bezbojne pjene, MS (ISP):611.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### 5 Primjer A

Tablete sljedećeg sastava proizvedene su na uobičajen način:

#### mg/tableti

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| aktivna tvar            | 5   |
| 10 laktoza              | 45  |
| kukuruzni škrob         | 15  |
| mikrokristalna celuloza | 34  |
| magnezijev stearat      | 1   |
| 15 masa tablete         | 100 |

### 15 Primjer B

Kapsule sljedećeg sastava proizvedene su na uobičajen način:

#### mg/kapsuli

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 20 aktivna tvar          | 10  |
| laktoza                  | 155 |
| kukuruzni škrob          | 30  |
| talk                     | 5   |
| 25 masa punjenja kapsule | 200 |

Aktivna tvar, laktoza ili kukuruzni škrob prvo se pomiješaju u mikseru, a zatim u mašini za mljevenje. Smjesa se ponovo stavi u mikser, u nju se doda talk te se temeljito promiješa. Smjesa se mašinom puni u čvrste želatinske kapsule.

### 30 Primjer C

Supozitoriji sljedećeg sastava proizvedeni su na uobičajen način:

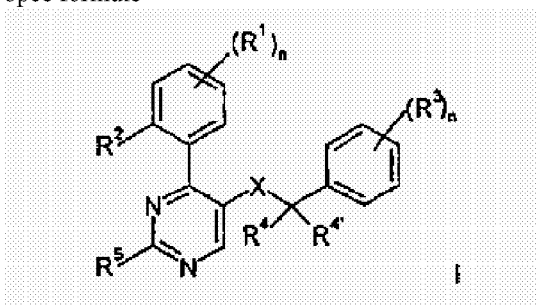
#### mg/supoz.

|                   |      |
|-------------------|------|
| aktivna tvar      | 15   |
| masa supozitorija | 1285 |
| 35 ukupno         | 1300 |

Masa supozitorija rastali se u staklenoj ili čeličnoj posudi, temeljito promiješa te ohladi na  $45^\circ\text{C}$ . Nakon toga u nju se doda aktivna tvar u obliku finog praha te miješa dok se potpuno ne rasprši. Smjesa se izlije u supozitorske kalupe prikladne veličine, ohladi, supozitoriji se zatim uklone iz kalupa te pakiraju svaki posebno u voštani papir ili metalnu foliju.

## PATENTNI ZAHTEJEVI

45 1. Spojevi, **naznačeni time**, da su opće formule



u kojoj

$\text{R}^1$  je vodik ili halogen;

$\text{R}^2$  je vodik, halogen, niži alkil ili niži alkoksi;

$\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  mogu biti zajedno s dva ugljikova atoma iz prstena  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

$\text{R}^3$  je halogen, trifluorometil, niži alkil ili niži alkoksi;

$\text{R}^4/\text{R}^{4'}$  su međusobno nezavisno vodik ili niži alkil;

$R^5$  je niži alkil, niži alkoksi, amino, fenil, hidroksi-niži alkil, cijano-niži alkil, karbamoil-niži alkil, piridil, pirimidil,  $-(CH_2)_n$ -piperazinil, koji se može supstituirati s jednom ili dvije niže-alkilne skupine ili s hidroksi-nižim alkilom,  $-(CH_2)_n$ -morfolinil,  $-(CH_2)_n$ -piperidinil,  $-(CH_2)_{n+1}$ -imidazolil, niži alkil-sulfanil, niži alkil-sulfonyl, benzilamino,  $-NH-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$ ,  $-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$ ,  $-O-(CH_2)_{n+1}$ -morfolinil,  $-O-(CH_2)_{n+1}$ -piperidinil ili  $-O-(CH_2)_{n+1}N(R^{4''})_2$ , pri čemu je  $R^{4''}$  vodik ili niži alkil; i

$n$  je 0-2;

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

i njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli.

2. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da  $X$  je  $-C(O)N(R^{4''})-$ ,  $R^{4''}$  je metil i  $R^5$  je piperazinil, moguće supstituiran jednom ili dvjema metilnim skupinama.

3. Spoj u skladu sa zahtjevom 2, **naznačen time**, da je

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-4-(2-bromo-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-4-(2-kloro-fenil)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 2-piperazin-1-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-metoksi-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid (3R,5S)-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-naftalen-1-il-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-karboksilne kiseline, i

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline.

4. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da  $X$  je  $-C(O)N(R^{4''})-$ ,  $R^{4''}$  je metil i  $R^5$  je morfolinil ili  $-O(CH_2)_2$ -morfolinil.

5. Spoj u skladu sa zahtjevom 4, **naznačen time**, da je

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-bromo-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

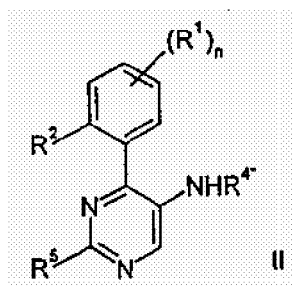
(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-metoksi-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline,

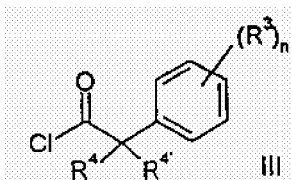
(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 2-morfolin-4-il-4-naftalen-1-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline i

(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-karboksilne kiseline.

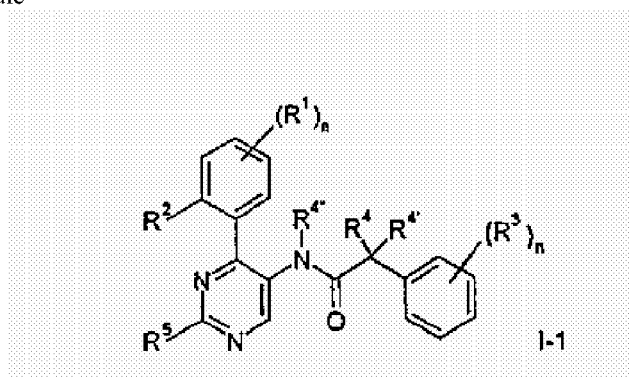
6. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da X je  $-C(O)N(R^{4''})-$ ,  $R^{4''}$  je metil i  $R^5$  je  $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ ,  $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$  ili  $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ .
7. Spoj u skladu sa zahtjevom 6, **naznačen time**, da je  
 (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-5-karboksilne  
 kiseline,  
 (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid (3,5-bis-trifluorometil-benzil) -metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-etoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 4-(2-kloro-fenil)-2-(3-dimetilamino-propoksi)-pirimidin-5-karboksilne kiseline,  
 (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 2-(2-dimetilamino-etoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline ili  
 (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metil-amid 2-(3-dimetilamino-propoksi)-4-o-tolil-pirimidin-5-karboksilne kiseline.
8. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da X je  $-N(R^{4''})C(O)-$ ,  $R^{4''}$  je metil i  $R^5$  je morfolinil ili piperazinil, moguće supstituiran nižim alkilom.
9. Spoj u skladu sa zahtjevom 8, **naznačen time**, da je  
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-pirimidin-5-il]-izobutiramid i  
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-4-o-tolil-pirimidin-5-il)-izobutiramid.
10. Lijek, **naznačen time**, da sadrži jedan ili više spojeva kakvi su navedeni u bilo kojem od zahtjeva 1-9 i farmaceutski prihvatljive ekscipijense.
11. Spoj u skladu sa zahtjevom 10, **naznačen time**, da je za liječenje bolesti povezanih s antagonistima NK-1 receptora.
12. Postupak za pripravu spoja formule I kako je definiran u zahtjevu 1, **naznačen time**, da koji postupak obuhvaća  
 a) reakciju spoja formule



sa spojem formule



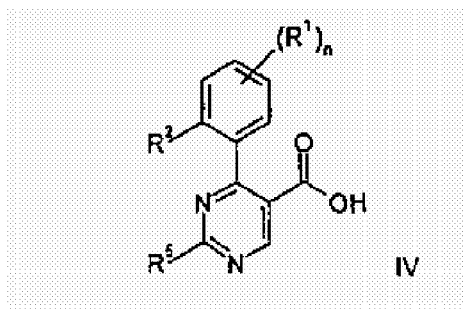
za dobivanje spoja formule



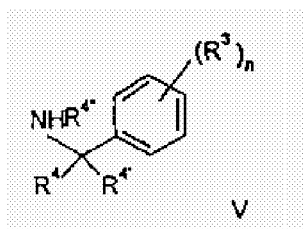
pri čemu  $R^1$ - $R^5$  i n imaju značenja dana u zahtjevu I, ili

b) reakciju spoja formule

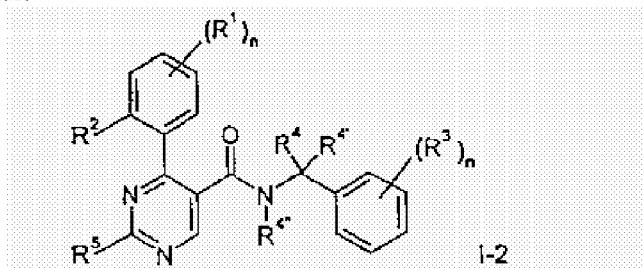




sa spojem formule



za dobivanje spoja formule



pri čemu  $R^1$ - $R^5$  i  $n$  imaju značenja dana u zahtjevu I, ili

c) modificiranje jednog ili više supstituenata  $R^1$ - $R^5$  unutar gore danih definicija i, ako se želi, pretvaranje dobivenog spoja u adicijsku sol farmaceutski prihvatljive kiseline.

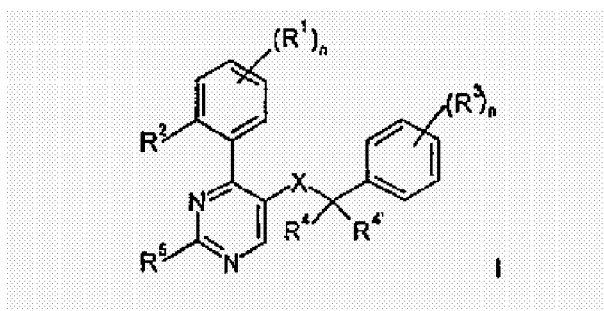
13. Spoj u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1-9, **naznačen time**, da kad god je pripremljen postupkom kakav je iskazan u zahtjevu 12 ili ekvivalentnom metodom.

14. Uporaba spoja formule I u bilo kojem od zahtjeva 1-9, **naznačena time**, da je za liječenje bolesti.

15. Uporaba spoja formule I u bilo kojem od zahtjeva 1-9, **naznačena time**, da je za izradu lijeka koji sadrži jedan ili više spojeva formule I za liječenje bolesti povezanih s NK-1 receptorom.

16. Izum, **naznačen time**, da je kako je prethodno opisan.

## SAŽETAK



Izum se odnosi na spojeve formule (I) u kojoj je  $R^1$  vodik ili halogen;  $R^2$  je vodik, halogen, niži alkil ili niži alkoksi;  $R^1$  i  $R^2$  mogu biti zajedno s dva ugljikova atoma iz prstena  $-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-$ ;  $R^3$  je halogen, trifluorometil, niži alkil ili niži alkoksi;  $R^4/R^4'$  su međusobno nezavisno vodik ili niži alkil;  $R^5$  je niži alkil, niži alkoksi, amino, fenil, hidroksi-niži alkil, cijano-niži alkil, karbamoil-niži alkil, piridil, pirimidil,  $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazinil, koji se može supstituirati s jednom ili dvije niže-alkilne skupine ili s hidroksi-nižim alkomilom,  $-(\text{CH}_2)_n$ -morfolinil,  $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidinil,  $-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -imidazolil, niži alkil-sulfanil, niži alkil-sulfonil, benzilamino,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -morfolinil,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}$ -piperidinil ili  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{N}(\text{R}^{4''})_2$ , pri čemu je  $\text{R}^{4''}$  vodik ili niži alkil;  $i$  i  $n$  je 0-2;  $X$  je  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4''})-$  ili  $-\text{N}(\text{R}^{4''})\text{C}(\text{O})-$ ; i na njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli. Pokazano je da spojevi formule (I) imaju dobar afinitet prema NK-1 receptoru te su stoga korisni za liječenje bolesti povezanih s tim receptorom.