



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1663991 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 239/42 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

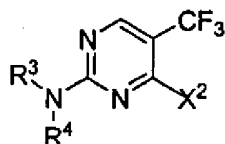
(22) Data de pedido: 2004.08.24	(73) Titular(es): PFIZER PRODUCTS INC.	
(30) Prioridade(s): 2003.09.05 US 500733	EASTERN POINT ROAD GROTON,	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.06.07	CONNECTICUT 06340	US
(45) Data e BPI da concessão: 2007.01.10	(72) Inventor(es):	
002/2007	JOHN CHARLES KATH	US
	DANIEL TYLER RICHTER	US
	MICHAEL JOSEPH LUZZIO	US
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **SÍNTESE SELECTIVA DE PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS COM CF-3**

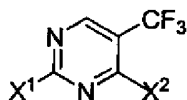
(57) Resumo:

RESUMO**"SÍNTESE SELECTIVA DE PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS COM CF₃"**

A presente invenção está relacionada com um método de preparar um composto de fórmula



em que X¹, X² e R³-R⁴ são como aqui definido. O método inclui fazer reagir um composto de fórmula

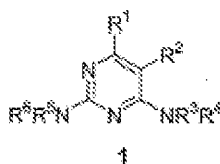


com uma amina de fórmula 3 (HNR³R⁴) na presença de um ácido de Lewis e uma base não nucleófila. A unidade 2,4-diaminopirimidina é um componente comum em várias moléculas semelhantes a fármaco biologicamente activas e verificou-se que derivados de pirimidina são úteis no tratamento de crescimento celular anormal, tal como cancro, em mamíferos.

DESCRIÇÃO

"SÍNTESE SELECTIVA DE PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS COM CF-3"

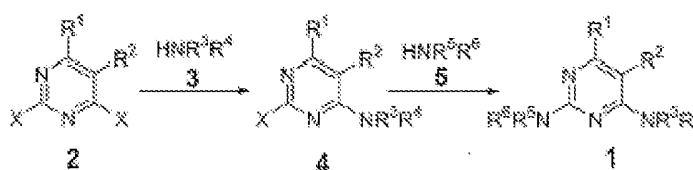
Antecedentes da Invenção



A unidade 2,4-diaminopirimidina **(1)** é um componente de várias moléculas semelhantes a fármaco biologicamente activas. Verificou-se que os derivados de pirimidina são úteis no tratamento do crescimento celular anormal, tal como cancro, em mamíferos. Estas unidades são comumente sintetizadas começando com o intermediário pirimidina **2** (em que "X" é um grupo de saída; mais comumente um halogéneo) e um equivalente de amina **3**, HNR^3R^4 (ver Esquema 1 abaixo). Para a grande maioria das reacções que envolvem pirimidinas de fórmula **2** e aminas de fórmula **3**, é sabido que esta primeira adição de amina ocorre preferencialmente (ou exclusivamente) na posição 4 mais reactiva de pirimidina (*Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, Volume **52**, Wiley, Nova Iorque 1994, p. 371.) para proporcionar o intermediário **4**. Os factores primários que influenciam a selectividade desta adição inicial de amina são os efeitos estereoelectrónicos associados com substi-

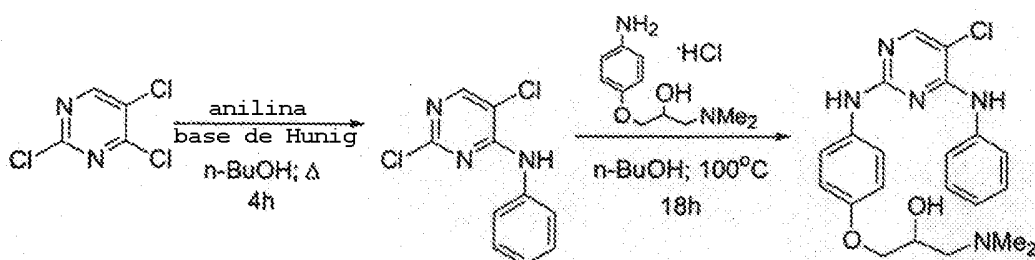
tuíntes presentes tanto na pirimidina **2** como na amina **3** e em menor grau no solvente reaccional. O aquecimento subsequente de **4** com uma segunda amina (**5**) proporciona a 2,4-diaminopirimidina **1** desejada.

ESQUEMA 1



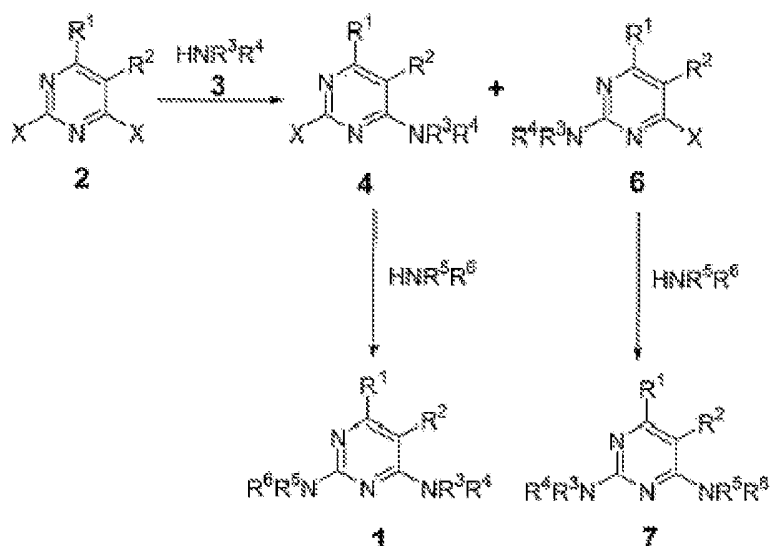
Um exemplo representativo da química anteriormente referida pode ser encontrado no W000391901 e está indicado no esquema 2. Outros exemplos que utilizam este esquema sintético geral incluem Montebugnoli et al., *Tetrahedron* 2002, (58), p. 2147. *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, Volume **52**, Wiley, Nova Iorque 1994, pp. 371-417. A adição selectiva de amina a 2,4-dicloro-5-carboxamidopirimidinas está descrita no WO 02/04429. Adições selectivas de amina a 2,4-dicloro-5-halopirimidinas estão descritas no WO 01/65655.

ESQUEMA 2



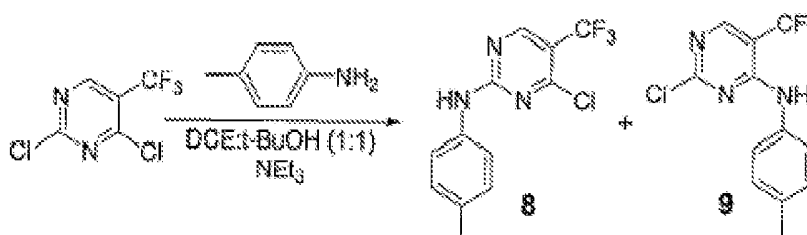
Apesar de existirem vários exemplos gerais em que pirimidinas específicas (**2**), aminas (**3**) ou condições reaccionais proporcionam misturas não selectivas de 2-cloro-4-amino-pirimidina (**4**) e a 2-amino-4-cloro-pirimidina isomérica (**6**) (Esquema 3), estas reacções têm uma utilidade limitada não só devido à sua falta de selectividade (e o seu impacto no rendimento global) mas também porque a separação dos isómeros resultantes é geralmente extremamente difícil. É geralmente requerida HPLC preparativa como um meio para isolar individualmente os isómeros puros (**4** e **6**), que podem então ser novamente transformados em compostos tais como **1** ou o seu isómero **7** respectivamente.

ESQUEMA 3



Um exemplo deste tipo de reacção que proporciona misturas de isómeros é a adição de 4-metil-anilina a 2,4-

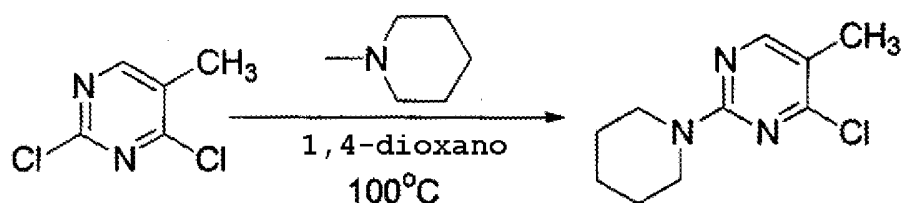
dicloro-5-trifluorometilpirimidina (Esquema 4). Esta pirimidina deficiente em electrão têm uma ligeira preferência para adição de amina à posição 2 de pirimidina. A análise por HPLC da mistura reaccional em bruto mostra uma mistura de 1,4 a 1 e (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (**8**) e (2-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-p-tolil-amina (**9**). Outros exemplos de adição de amina não selectiva a 2,4-dihalogenopirimidinas estão descritas em *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, Volume **52**, Wiley, Nova Iorque 1994, pp. 371-417. Luo et al. *Tetrahedron Lett.*, 2002, (**43**) p. 5739. Yoshida et al. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry*, 1992 (**7**) p. 919. O EP 647639 descreve adições de piperidinas a 2,4-dicloropirimidina.

ESQUEMA 4

Em contraste com as reacções descritas acima, existem apenas poucos exemplos muito específicos em que uma amina (**3**) é adicionada a uma pirimidina de fórmula **2** de uma forma selectiva para proporcionar preferencialmente a 2-amino-4-cloro-pirimidina **6**. O exemplo mais significativo deste tipo de reacção é a adição de N-metil piperidina a 2,4-dicloro-5-metil pirimidina para proporcionar 4-cloro-5-

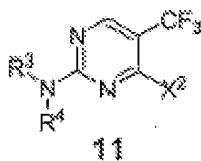
metil-2-piperidinopirimidina (Esquema 5) encontrado em Yoshida *et. al. J. Chem. Soc, Perkin Trans. I : Organic and Bioorganic Chemistry*, 1992 (7) p. 919. Neste caso, o efeito estérico do substituinte 5-metilo na pirimidina acoplado com o facto do nucleófilo amina ser uma amina terciária (em vez se ser primária ou secundária) proporciona a adição selectiva de piperidina à posição 2 de pirimidina.

ESQUEMA 5



Sumário da Invenção

Verificou-se surpreendentemente que pela adição de um ácido de Lewis ao meio reaccional, pode adicionar-se selectivamente uma funcionalidade amina à posição C-2 de um anel piridimina substituído em CF₃. Assim, a presente invenção está relacionada com um processo para preparar um composto de fórmula **11**

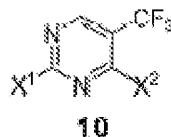


em que X² é um grupo de saída tal como um halogeneto,

sulfonato de arilo, sulfonato de alquilo, sulfonato de perfluoroalquilo, sulfinato de arilo ou sulfinato de alquilo; e

R^3 e R^4 são substituinte seleccionados independentemente do grupo que consiste em hidrogénio, um grupo aromático e um grupo alifático; ou tomados conjuntamente - NR^3R^4 podem formar um anel aromático ou alifático com 4 a 11 membros;

em que o processo compreende fazer reagir um composto de fórmula **10**



com uma amina de fórmula 3 (HNR^3R^4) na presença de um ácido de Lewis e uma base não nucleófila para formar um composto de fórmula **11**, em que X^1 é um grupo de saída como um halogeneto, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilo, sulfonato de perfluoroalquilo, sulfinato de arilo ou sulfinato de alquilo.

Numa forma de realização preferida, amina **3** é uma amina aromática e utiliza-se 0,25-10 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10**, e preferencialmente utiliza-se 0,5-3,0 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10**.

Numa forma de realização alternativa, a amina **3** é uma amina alifática e utiliza-se 0,5-10 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10** e preferencialmente utiliza-se 1-4 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10**.

Noutra forma de realização preferida, X^1 e X^2 são iguais ou diferentes e cada um é independentemente halogeneto e o ácido de Lewis é um sal de zinco ou magnésio.

Numa forma de realização mais preferida, X^1 e X^2 são cloreto e o ácido de Lewis é cloreto de zinco.

Os compostos preparados pelo método da presente invenção incluem todos os estereoisómeros (e.g., isómeros cis e trans) e todos os isómeros ópticos dos compostos de fórmula **11** (e.g., enantiómeros R e S) bem como misturas racémicas, diastereoméricas e outras misturas destes isómeros.

Os compostos e os sais preparados pelo método da presente invenção podem existir em várias formas tautoméricas, incluindo a forma enol e imina, e a forma ceto e enamina e isómeros geométricos e as suas misturas. A preparação de todas estas formas tautoméricas está incluída no âmbito da presente invenção. Os tautómeros existem como misturas de um conjunto tautomérico em solução. Na forma sólida, geralmente predomina um tautómero. Apesar de a preparação de um tautómero poder ser descrita, a presente

invenção abrange a preparação de todos os tautómeros dos presentes compostos.

A presente invenção inclui também a preparação de atropisómeros da presente invenção. Os atropisómeros referem-se a compostos de fórmula **11** que podem ser separados em isómeros rotacionalmente restritos.

Os compostos preparados pelo método da presente invenção podem conter ligações duplas semelhantes a uma ligação olefínica. Quando estas ligações estão presentes, os compostos podem existir em configurações cis e trans e como suas misturas e a presente invenção contempla a preparação destes compostos.

Tal como aqui utilizado, o termo "aromático", e especificamente, um "grupo aromático" refere-se a um radical arilo ou heteroarilo como aqui definido.

Além disso, uma "amina aromática" ou "radical amina aromática" refere-se a qualquer amina ou radical amina ligado a pelo menos um átomo de carbono sp^2 que é parte de um grupo arilo ou heteroarilo. Uma amina ou radical amina serão referidos como uma amina aromática ou radical mesmo se o azoto da amina estiver ligado a um hidrogénio ou a um átomo de carbono sp^3 , além do átomo de carbono sp^2 . Assim, por exemplo cada $-HN(C_6-C_{10})$ arilo e $-N((C_1-C_6)alquil)((C_6-C_{10})aril)$ refere-se a radicais amina aromática como aqui definido, apesar do facto de cada azoto da amina estar ligado a substituintes não aromáticos.

O termo "arilo" refere-se a radicais aromáticos tais como fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indanilo e outros semelhantes. Um grupo "arilo" pode estar opcionalmente substituído com 1-3 substituintes substituíveis, como aqui definido. "Arilo" refere-se também a um radical fenilo fundido a um heterociclo não aromático. Exemplos destes grupos incluem mas não se limitam a 2-oxo-indolinilo, cromanilo, indolinilo e 2-oxo-3,4-hidroquinolinilo opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes substituíveis.

Tal como aqui utilizado, o termo "heteroarilo" refere-se a um grupo heterocíclico aromático geralmente com um heteroátomo selecionado de O, S e N no anel, em que o grupo heterocíclico aromático pode estar substituído com até três substituintes substituíveis como aqui definido. Além do referido um heteroátomo, o grupo heterocíclico aromático pode ter opcionalmente até quatro átomos N no anel. Exemplos de grupos heteroarilo incluem mas não se limitam a piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (e.g., 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (e.g., 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (e.g., 1,2, 3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (e.g., 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (e.g., 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, e outros semelhantes; opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes adequados. Alterna-

tivamente, qualquer carbono no anel, -CH-, do grupo heteroarilo anteriormente referido, pode estar opcionalmente substituído por um grupo seleccionado de -C=O ou -SO₂. Heteroarilo refere-se também a um dos grupos heteroarilo anteriormente referidos fundido com um heterociclo não aromático. Exemplos destes grupos incluem mas não se limitam a 1,3-Dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona, 3,4-Dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona, 1,3-Dihidro-pirrolo[2,3-b]piridina e 3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina.

"Grupo alifático" refere-se a um radical alquilo, cicloalquilo ou heterocicloalquilo, como aqui definido. Os grupos alifáticos podem estar substituídos com até três substituintes adequados como aqui definido.

Tal como aqui utilizado, o termo "amina alifática" ou radical amino alifático" refere-se a qualquer amina ou radical amina em que a amina ou átomo azoto do radical está ligado a um carbono sp³ que faz parte de um grupo alquilo, cicloalquilo ou heterocicloalquilo. Os grupos amina alifática podem estar substituídos com até três substituintes adequados tal como aqui definido.

O termo "alquilo" refere-se a grupos alquilo C₁-C₁₀ lineares ou ramificados (tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.) opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes adequados tal como aqui definido.

O termo "cicloalquilo" ou "ciclilo" refere-se a um anel carbocíclico C₃-C₁₂ mono, bicíclico ou tricíclico (e.g., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo e biciclo[5.2.0]nonan), etc.) que está opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes como aqui definido. As espécies bicíclicas ou tricíclicas podem estar fundidas, em ponte ou espirocíclicas. Assim, exemplos de grupos "cicloalquilo" ou "ciclilo", tal como aqui definido, incluem, mas não se limitam a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, ciclo-hexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[3.1.0]hexilo e espiro[2.4]heptilo.

O termo "heterocicloalquilo" ou "heterociclilo" ou "heterociclo" refere-se a um grupo mono, bicíclico ou tricíclico que contém 3 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos seleccionados de -N, -NR, -O-, -S-, -SO ou SO₂, em que o radical cíclico está opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes adequados como aqui definido. As espécies bicíclicas ou tricíclicas podem estar fundidas, em ponte ou espirocíclicas. Exemplos destes grupos incluem mas não se imitam a azetidínio, pirrolidínio, piperidínio, morfolínio, piperazínio, tetra-hidrofuranilo, oxetanilo, tiomarfolínio, quinuclidínio, 5-aza-espiro[2.4]heptilo e 3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "halogéneo"

inclui fluoro, cloro, bromo ou iodo ou fluoreto, cloreto, brometo ou iodeto.

Tal como aqui utilizado, o termo "carbonilo" ou "C=O" (como utilizado em frases tais como alquilcarbonilo, alquil-(C=O)- ou alcoxicarbonilo) refere-se ao ligante da unidade $> \text{C}=\text{O}$ a uma segunda unidade tal como um grupo alquilo ou amino (i.e. um grupo amido).

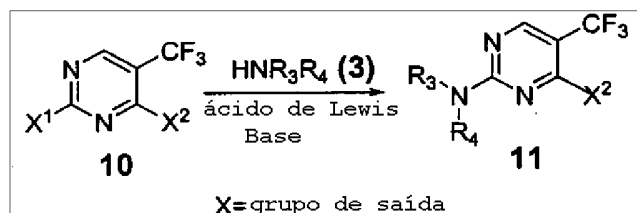
Quando $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ou $-\text{NR}^5\text{R}^6$ tomados conjuntamente formam uma amina cíclica, a referida amina pode ser um anel mono, bicíclico ou tricíclico que compreende 3 a 9 átomos de carbono e 0 a 3 heteroátomos seleccionados de -N, -O-, -S-, -SO ou -SO₂ (excluindo o átomo de azoto em $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ou $-\text{NR}^5\text{R}^6$). A amina cíclica pode estar opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes adequados como aqui definido. As espécies bicíclicas ou tricíclicas podem estar fundidas, em ponte ou espirocíclicas. Exemplos destas aminas cíclicas incluem mas não se limitam a morfolina, azetidina, piperazina, piperidina, pirrolidina, indolina, tiomorfolina.

Um "substituinte adequado" pretende significar um grupo funcional química e farmaceuticamente aceitável. Estes substituintes adequados para os grupos arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo anteriormente referidos podem ser descritos facilmente pelos especialistas na técnica. Exemplos ilustrativas dos referidos substituintes adequados incluem, mas não se limitam a, hidrogénio, grupos halogeno, grupos perfluor-

roalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos alcenilo, grupos alcinilo, grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo, grupos heteroarilsulfonilo, grupos sulfonato de alquilo, grupos sulfonato de arilo, grupos sulfonato de perfluoroalquilo, grupos alcoxi, grupos arilo ou heteroarilo, grupos cicloalquilo ou heterocicloalquilo, grupos ariloxi ou heteroariloxi, grupos aralquilo ou heteroaralquilo, grupos aralcoxi ou heteroaralcoxi, grupo $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$, grupos amino, grupos alquilo e dialquilamino, grupos carbamoílo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcoxi-carbonilo, grupos alquilamino, grupos dialquilamino, grupos carbonilo, grupos sulfonamido, grupos alquilsulfonamido, grupos dialquilsulfonamido, grupos amido, grupos N-acilo, grupos arilcaarbonilo, grupos ariloxicarbonilo e outros semelhantes. Os grupos metileno podem também estar substituídos por um grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$). Os especialistas na técnica compreenderão que muitos substituintes podem estar substituídos por substituintes adicionais.

"Forma de realização", tal como aqui utilizado, refere-se a agrupamentos específicos de compostos ou utilizações em subgéneros individuais. Cada subgénero pode ser cognoscível de acordo com um substituinte específico tal como um grupo R^3 ou R^4 específico. Outros subgéneros são cognoscíveis de acordo com combinações de vários substituintes, tal como todos os compostos em que R^3 é hidrogénio e R^4 é (C_1-C_6) alquilo, opcionalmente substituível por $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ ciclilo.

Descrição pormenorizada da invenção



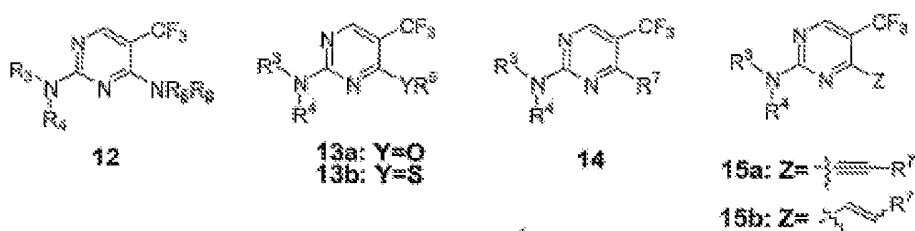
Os compostos de fórmula **11** podem ser preparados pela reacção de pirimidina **10** e um nucleófilo amina primária ou secundária (**3**) na presença de um ácido de Lewis e de uma base não nucleófila num solvente orgânico ou mistura de solventes. Os grupos de saída (X^1 , X^2 , que podem ser iguais ou diferentes) em pirimidina **10** adequada para deslocação, incluem mas não se limitam a halogenetos, sulfonatos e sulfinatos. Preferencialmente, cada grupo de saída é um halogeneto. Noutra forma de realização preferida, o halogeneto é um cloreto. Nucleófilos amina primária e secundária incluem aminas aromáticas, alifáticas ou cíclicas como descrito acima. Ácidos de Lewis incluem mas não se limitam aos sais de Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, Na, K, Ca, Ba, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, In, Zr, Sm e Cu. Numa forma de realização preferida, os sais de Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, e Cu são preferidos. Mais preferencialmente, um sal de Zn ou Mg é utilizado como o ácido de Lewis. Equivalentes adequados de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10** necessários para efectuar adição selectiva de amina estão na gama desde 0,25-10 equivalentes, e preferencialmente 0,5-3 equivalentes quando

o nucleófilo amina é aromático ou 0,5-10 equivalentes, e preferencialmente 1-4 equivalentes quando a amina é alifática (ou uma amina aromática com aptidão para formar um ligando multidentado com o ácido de Lewis). Os solventes orgânicos adequados incluem mas não se limitam a tetra-hidrofurano, 1,2-dicloroetano, *t*-butanol, éter, cloreto de metileno, acetonitrilo, metanol, etanol, 2-propanol, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, clorofórmio, acetato de etilo ou suas misturas, preferencialmente uma mistura de um halogenado e solventes alcoólicos. Bases adequadas não nucleófilas incluem mas não se limitam a trietilamina, *N,N*-diisopropil-etilamina, diaza-biciloundeceno (DBU) ou bases ligadas a resina tais como MP-Carbonato. As temperaturas para este processo estão na gama desde -30°C a 50°C; preferencialmente a reacção é realizada a 0°C até à temperatura ambiente.

A reacção pode ser realizada num único passo ou em vários passos sequenciais, sem qualquer efeito adverso no rendimento global ou na selectividade da reacção.

Os compostos de fórmula **11**, quando combinados com uma amina primária ou secundária HNR^5R^6 (**5**) são úteis na preparação de compostos de fórmula **12**, em que R^5 e R^6 independentemente representam hidrogénio, um grupo aromático ou um grupo alifático, ou HNR^5R^6 tomado conjuntamente pode formar um anel aromático ou alifático com 4-11 membros. Alternativamente, os compostos de fórmula **11** são úteis na preparação de compostos de fórmula **13a** ou **13b** pela

adição de um nucleófilo oxigénio ou enxofre, respectivamente. Os compostos de fórmula **11** (em que X é um halogeneto ou sulfonato de perfluoroalquilo) são úteis na preparação de compostos de fórmula **14** ou **15a/b**, em que R⁷ é um grupo aromático ou um grupo alifático, através da formação de ligação carbono-carbono catalisada por paládio.



Os compostos de fórmula **12-15** são úteis, por exemplo, no tratamento de crescimento celular anormal, tal como cancro, em mamíferos. Por exemplo, os compostos **12-15** são inibidores de proteína quinase. Em particular, os compostos de fórmula **12** são inibidores selectivos de determinadas tirosino quinases receptoras e não receptoras, e.g., FAK (quinase de adesão focal). Compostos como estes estão descritos nos pedidos de patentes U.S. números de série 10/734 039 (número do dossiê de advogado PC25339) e 10/733215 (número de dossiê de advogado PC25937).

EXEMPLOS

Os exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos da presente invenção. Os dados NMR estão descritos em partes por milhão e são referenciados ao sinal lock do deutério do solvente da amostra. Os reagentes

comerciais foram utilizados sem mais purificação. THF refere-se a tetra-hidrofurano e DMF refere-se a N,N-dimetilformamida. A cromatografia refere-se a cromatografia em coluna utilizando gel de sílica .040 mm e executada em condições de cromatografia "flash". Os espectros de massa de baixa resolução (LRMS) foram registado numa plataforma de ionização química a pressão atmosférica Fisons, que utiliza uma mistura 50/50 de acetonitrilo/água com ácido fórmico a 0,1% como o agente ionizante. Todas as reacções não aquosas foram realizadas sob atmosfera de azoto por conveniência e para maximizar os rendimentos. A concentração sob pressão reduzida significa que foi utilizado um evaporador rotativo. Os nucleófilos amina aromática ou alifática foram adquiridos e utilizados sem mais purificação ou preparados de acordo com métodos correntes de síntese de amina conhecidos pelos especialistas na técnica.

Quando se refere cromatografia HPLC nas preparações e nos exemplos adiante, as condições gerais utilizadas, a menos que contrariamente indicado, são as seguintes. A coluna utilizada é uma coluna RXC18 ZORBAX (fabricada por Hewlett Packard) com 150 mm distância e 4,6 mm de diâmetro interior. As amostras são testadas num sistema Hewlett Packard-1100. Utiliza-se um método gradiente de solvente com 100% de acetato de amónio/tampão de ácido acético (0,2 M) a 100% de acetonitrilo durante 10 minutos. O sistema prossegue num ciclo de lavagem com 100% de acetonitrilo durante 1,5 minutos e em seguida 100% de solução de tampão durante 3 minutos. O caudal durante este período é uma constante de 3 mL/minuto.

Exemplo 1**Preparação de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina:**

5-Trifluorometiluracilo (250 g, 1,39 mol) e oxicloreto de fósforo (655 mL, 6,94 mol, 5 equiv.) foram carregados num balão de 4 tubuladuras de 3 L equipado com um agitador mecânico, um condensador a refluxo, uma ampola de adição e um termoacoplador interno. Os conteúdos foram mantidos sob uma atmosfera de azoto enquanto se adicionou ácido fosfórico concentrado (85% em peso, 9,5 mL, 0,1 equiv.) numa porção à suspensão resultando num exotermo moderado. Adicionou-se então gota a gota diisopropiletilamina (245 mL, 1,39 mol, 1 equiv.) durante 15 minutos a uma taxa tal que a temperatura interna da reacção chegou a 85-90°C no final da adição. No final da adição de amina a mistura reaccional era uma solução amarela clara homogénea. O aquecimento foi iniciado e a solução amarela foi mantida a 100°C durante 20 horas, altura em que a análise por HPLC da mistura reaccional indicou que o material de partida estava consumido. Retirou-se o aquecimento externo e os conteúdos do balão foram arrefecidos para 40°C e em seguida adicionados gota a gota a uma mistura arrefecida de HCl 3 N (5 L, 10 equiv.) e éter dietílico (2 L) mantendo a temperatura do reactor de desactivação entre 10 e 15°C. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída uma vez com éter (1 L). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água até as

lavagens estarem neutras (5 x 1,5 L lavagens), secas com MgSO_4 e concentradas para proporcionar 288 g (95% de rendimento de um óleo amarelo-laranja claro com 96% de pureza (HPLC). Este material pode ser mais purificado por destilação (p.e. 109°C a 79 mmHg).

Exemplo 2

Procedimento geral para adição de amina não selectiva:

Método A: Uma mistura de (2-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-p-tolil-amina (**9**) e (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (**8**) A uma solução de 5-trifluorometil-2,4-dicloropirimidina (500 mg; 2,3 mmol) em DCE/*t*-butanol (20 mL) adicionou-se 4-metilanilina (247 mg; 1 equiv.) seguido por adição gota a gota de trietilamina (1,1 equiv.). Após agitação de um dia para o outro a reacção foi concentrada e retomada em acetato de etilo, lavada com NaHCO_3 saturado, seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido. A análise por HPLC analítica revelou que a reacção em bruto continha uma mistura 1,4:1 de **8**:**9**. A mistura resultante de isómeros foi separada num sistema de HPLC preparativa Shimadzu utilizando um gradiente corrente (Waters X Terra Prep MSC_{18} coluna 5m, 50 x 50 mm; 0,1% de NH_4OH em 40-90% ACN/ H_2O 75 mL/min, 15 min eluição de gradiente) para proporcionar; (2-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-p-tolil-amina (**9**) (122 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,35 (s, 3H), 6,99 (br s, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H); ^{13}C NMR

(CDCl₃, 100 MHz) δ 163,9, 157,6, 156,0 (q, J = 5 Hz), 136,1, 133,7, 130,0, 123,8 (q, J = 270 Hz), 122,8, 106,6 (q, J = 32 Hz), 21,2; tempo de retenção HPLC: 7,236 min. LRMS (M⁺): 288,1, 290,1 e ((4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (**8**) (205 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2,33 (s, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 160,9, 157,6 (br), 134,8, 129,9, 122,8 (q, J = 269 Hz), 121,1, 113,7 (q, J = 34 Hz), 21,1; tempo de retenção HPLC: 8,137 min. LRMS (M₊): 288,1, 290,1. A confirmação das estruturas dos dois isómeros foi obtida por análise por raios X de cristais únicos.

**Procedimentos gerais para a adição selectiva de aminas
utilizando um ácido de Lewis:**

Método B: (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (**8**). A uma solução de 5-trifluorometil-2,4-dicloropirimidina (2 g; 9,2 mmol) em 1:1 de DCE/*t*-BuOH (80 mL) adicionou-se cloreto de zinco (11 mL de uma solução 1 M em éter; 1,2 equiv.) a 0°C. Após 1 hora, adicionou-se 4-metilanilina (988 mg; 1 equiv.) seguido pela adição gota a gota de uma solução de trietilamina (1,03 g; 1,1 equiv.) em 10 mL de DCE/*t*-BuOH. Após agitação durante 1,5 horas a reacção foi concentrada. A análise por HPLC analítica revelou que a reacção em bruto continha < 5% do isómero 9. O produto desejado **8** foi obtido como um sólido branco (2,25 g; 85%) após cristalização a partir de metanol. Tempo de retenção HPLC: 8,169 min. LRMS (M⁺): 288,2, 290,1.

A aplicação do Método B com uma variedade de outras aminas permite a preparação de várias outras 2-amino-4-cloro-5-trifluorometilpirimidinas incluindo, mas sem se limitar às abaixo descritas.

5-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3,29 (s, 2H), 6,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz), 7,51 (br s, 1 H), 8,71 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 10,49 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 177,0, 161,3, 158,7 (br), 140,7, 132,8, 126,9, 123,7 (q, $J = 268$ Hz), 121,0, 118,7, 111,2 (q, $J = 32$ Hz), 109,6, 36,7; tempo de retenção HPLC: 5,759 min. LRMS (M^+) 329,1, 331,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metoxifenil)-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,80 (s, 3H), 6,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,38 (br s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,50 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161,1, 157,2, 130,3, 123,2, 122,9 (q, $J = 269$ Hz), 114,5, 113,5 (q, $J = 34$ Hz), 112,5, 55,7; tempo de retenção HPLC: 7,550 min. LRMS (M^+) 304,2, 306,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-nitrofenil)-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,80 (br s, 1 H), 7,82 (d, $J = 24$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J = 23$ Hz, 2H), 8,67 (s, 1 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 160,7, 158,9 (q, 4,5 Hz), 158,6, 145,7, 142,7, 125,6, 123,3 (q, $J = 269$ Hz), 120,0, 113,8 (q, $J = 34$ Hz); tempo de retenção HPLC: 7,720 min. LRMS (M^+) 318,3, 320,3.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(3,4-dicloro-fenil)-amina: ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,39 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,60 (s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,2, 159,8, 157,6 (q, $J = 5$ Hz), 137,2, 133,2, 130,9, 127,9, 112,6 (q, $J = 270$ Hz), 121,9, 119,5, 115,0 (q, $J = 34$ Hz); tempo de retenção HPLC: 8,837 min. LRMS (M^+) 342,1, 344,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-o-tolil-amina: ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,30 (s, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz) δ 161,5, 159,7, 157,8 (q, $J = 4,5$ Hz), 135,4, 131,1, 127,0, 126,3, 124,0, 122,8 (q, $J = 270$ Hz), 113,8 (q, $J = 34$ Hz), 18,3; tempo de retenção HPLC: 7,663 min. LRMS (M^+) 288,1, 290,1.

(3-Cloro-fenil)-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,11 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38 (br s, 1 H), 7,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 60,4, 159,7, 157,6 (q, $J = 4,5$ Hz), 138,8, 135,1, 124,6, 122,6 (q, $J = 269$ Hz), 120,4, 118,3, 114,7 (q, $J = 34$ Hz); tempo de retenção HPLC: 8,301 min. LRMS (M^+) 308,1, 310,1.

(4-Cloro-fenil)-(4-cloro-5-trifluorometil-pyrimidin-2-il)-amina: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,33 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,56 (s, 1H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,5, 159,7, 157,6 (q, J = 5 Hz), 136,2, 129,8, 129,4 122,7 (q, J = 270 Hz), 118,6, 114,4 (q, J = 34 Hz); tempo de retenção HPLC: 8,316 min. LRMS (M^+) 308,1, 310,0.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-metil-p-tolil-amina: ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,36 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,39 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 162,4, 159,1, 157,2, 141,3, 137,3, 130,4, 126,4, 123,2 (q, J = 269 Hz), 111,7 (q, J = 34 Hz), 39,6, 21,4; tempo de retenção HPLC: 8,708 min. LRMS (M^+) 302,2, 304,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(3-oxazol-5-il-fenil)-amina: ^1H NMR(DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 7,44 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,78 (s, 1H); ^{13}C NMR(DMSO-d_6 , 100 MHz) δ 161,2, 158,9 (br), 158,4, 152,6, 151,0, 139,8, 130,2, 128,5, 123,6 (q, J = 269 Hz), 122,9, 121,2, 120,1, 116,4, 112,3 (q, J = 34 Hz); tempo de retenção HPLC: 7,374 min. LRMS (M^+) 341,2, 343,1.

4-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida: ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 7,26 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,44 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,87 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz) δ 168,0, 161,0, 158,9 (br), 158,4, 141,8, 129,6, 129,0, 123,5 (q, J = 268 Hz), 119,9, 112,6 (q, J = 34 Hz); tempo de retenção HPLC: 5,605 min. LRMS (M^+) 317,1, 319,3.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-amina: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3,15 (s, 3H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 11,10 (s, 1 H): ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 60,9, 158,9 (br), 158,5, 143,9, 135,3, 128,8, 123,4 (q, $J = 269$ Hz), 120,4, 113,3 (q, $J = 34$ Hz), 44,5; tempo de retenção HPLC: 6,542 min. LRMS (M^+) 352,1, 354,1.

4-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzenossulfonamida: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,25 (s, 2H), 7,76 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 9,1$, 2H), 8,85 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 161,0, 158,9 (br), 158,5, 142,2, 139,2, 127,3, 123,5 (q, $J = 269$ Hz), 120,3, 113,0 (q, $J = 33$ Hz); tempo de retenção HPLC: 5,983 min. LRMS (M^+) 353,2, 355,2.

Para os casos em que o nucleófilo amina é alifático ou é uma amina aromática com aptidão para servir como um ligando multidentado para o ácido de Lewis, são necessários equivalentes adicionais de ácido de Lewis para a reacção continuar de forma selectiva.

Método C: N-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-N',N'-dimetil-benzeno-1,4-diamina: A uma solução de 5-trifluorometil-2,4-dicloropirimidina (500 mg; 2,3 mmol) em 1:1 de DCE/*t*-BuOH (20 mL) adicionou-se cloreto de zinco (5,1 mL de uma solução 1 M em éter; 2,2 equiv.) a 0°C. Após 1 hora, N,N-dimetil-1,4-fenilenodiamina (313 mg; 1 equiv.)

foi adicionada seguida pela adição gota a gota de uma solução de trietilamina (279 mg; 1,1 equiv.) em 5 mL de DCE/*t*-BuOH. Após agitação durante 24 horas a reacção foi concentrada. O produto foi obtido como um sólido verde claro (531 mg; 73%) após cristalização a partir de 25% de H₂O/metanol. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,83 (s, 6H), 6,69 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ 161,3, 158,8 (br), 158,5 (br), 148,3, 128,2, 123,8 (q, J = 268 Hz), 123,0, 113,1, 110,8 (br), 41,0; tempo de retenção de HPLC: 7,901 min. LRMS (M⁺) 317,3, 319,3.

A aplicação do Método C com várias outras aminas permite a preparação de uma variedade de outras 2-amino-4-cloro-5-trifluorometilpirimidinas incluindo, mas sem se limitar às adiante descritas.

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

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metilbenzil)-amina: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,23 (s, 3H), 4,46 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 8,57 (2s, 1H),

8.926 (m, 1 H); tempo de retenção de HPLC: 8,238 min. LRMS (M^+) 302,0, 304,0.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-ciclo-hexil-amina: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,10 (m, 1H), 1,23 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 8,47 (m, 1H), 8,55 (2 br s, 1H); tempo de retenção de HPLC: 8,548 min. LRMS (M^+) 280,1, 282,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-ciclo-hexilmetil-amina: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0,86 (m, 2H), 1,11 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,64 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 8,55 (m, 2H); tempo de retenção HPLC: 9,039 min. LRMS (M^+) 294,1, 296,1.

4-Cloro-2-piperidin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina ^1H NMR (CDCl_3 - d_6 , 400 MHz) δ 1,60 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 8,36 (s, 1H); ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100 MHz). δ 161,5, 159,1, 157,2 (q, $J = 4,5$ Hz), 123,4 (q, $J = 268$ Hz), 109,8 (q, $J = 34$ Hz), 45,4, 25,9, 24,7; tempo de retenção: 8,915 min. LRMS (M^+) 266,1, 268,2.

A presente invenção não deve ser limitada no seu âmbito pelas formas de realização específicas aqui descritas. Na verdade, várias modificações da invenção além das aqui descritas serão evidentes para os especialistas na técnica a partir da descrição anterior e as ilustrações que

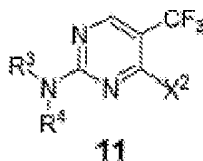
as acompanham. Pretende-se que estas modificações estejam no âmbito das reivindicações anexas.

Todas as patentes, pedidos de patente, publicações, métodos de ensaio, literatura e outros materiais aqui citados estão aqui incorporados por referência na íntegra.

Lisboa, 16 de Janeiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

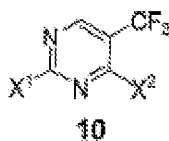
1. Método para preparar um composto de fórmula



em que X^2 é um grupo de saída, e

R^3 e R^4 são substituintes seleccionados independentemente do grupo que consiste em hidrogénio, um grupo aromático e um grupo alifático; ou tomados conjuntamente - NR^3R^4 podem formar um anel aromático ou alifático com 4-11 membros;

em que o método compreende fazer reagir um composto de fórmula 10



com uma amina de fórmula 3 (HNR^3R^4) na presença de um ácido de Lewis e de uma base não nucleófila para formar um composto de fórmula 11, em que X^1 é um grupo de saída.

2. Método da reivindicação 1, em que X^1 e X^2 são grupos de saída iguais ou diferentes seleccionados

independentemente do grupo que consiste em halogeneto, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilo, sulfonato de perfluoroalquilo, sulfinato de alquilo.

3. Método da reivindicação 2, em que X^1 e X^2 são iguais ou diferentes e cada um é independentemente halogeneto.

4. Método da reivindicação 3, em que X^1 e X^2 são cloreto.

5. Método da reivindicação 1, em que a referida amina, HNR^3R^4 , é uma amina aromática e utiliza-se 0,25-10 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina 10.

6. Método da reivindicação 1, em que a referida amina, HNR^3R^4 , é uma amina aromática e utiliza-se 0,5-3 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina 10.

7. Método da reivindicação 5, em que o ácido de Lewis é um sal de um ião metálico seleccionado do grupo que consiste em Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag e Cu.

8. Método da reivindicação 7, em que o referido ácido de Lewis é um sal ou Zn ou Mg.

9. Método da reivindicação 7, em que o referido ácido de Lewis é $ZnCl_2$.

10. Método da reivindicação 1, em que a referida amina, HNR^3R^4 , é uma amina alifática ou é uma amina aromática com aptidão para servir como um ligando multidentado para o ácido de Lewis e utiliza-se 0,5-10 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina 10.

11. Método da reivindicação 1, em que a referida amina, HNR^3R^4 , é uma amina alifática ou é uma amina aromática com aptidão para servir como um ligando multidentado para o ácido de Lewis e utiliza-se 1-4 de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina 10.

12. Método da reivindicação 10, em que o ácido de Lewis é um sal de um ião metálico seleccionado do grupo que consiste em Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, e Cu.

13. Método da reivindicação 12, em que o referido ácido de Lewis é um sal de Zn ou Mg.

14. Método da reivindicação 12, em que o referido ácido de Lewis é ZnCl_2 .