

62 66

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00090130 00000001 Folios: 57
Fecha (REC): 2001-02-12 16:21:40
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETOS
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S D.

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente
de Invención para "DERIVADOS DE
PIRIMIDINA".- Clase A61 .-Expediente número
00-090.138 .-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 24 de
Noviembre de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted copia autentica,
debidamente certificada de la solicitud de patente presentada
para el invento arriba nombrado **respecto de la cual**
reclamo prioridad, a saber la solicitud británica número
9927844.2 de 26 de Noviembre de 1999, junto con su
traducción correspondiente a la totalidad de dicho documento.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder
de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

**La
Oficina de
Patentes**

**La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ**

Yo, el abajo firmante, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) del Acta de Desregulación y Acta de Renuncia por Contrato de 1994 para firmar y otorgar certificados a nombre del Administrador General, por la presente certifico que lo anexo a la misma es una copia verdadera de la solicitud internacional presentada en conjunto con la solicitud de patente aquí identificada.

De acuerdo con los Reglamentos de Patente 1982 (Re-registro de compañías), si una compañía mencionada en este certificado y cualesquiera documentos anexos, tiene re-registro bajo el Acta de Compañías 1980 con el mismo nombre con el cual se registró inmediatamente antes del re-registro, a excepción de las sustituciones como, o inclusiones como, la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Gales, se refieren al nombre de la compañía de este certificado y cualesquiera documentos adjuntos, deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual se re-registró.

De acuerdo con los reglamentos, las palabras "compañía pública limitada" pueden ser reemplazadas por p.l.c., plc. P.L.C., o PLC.

El re-registro bajo el Acta de Compañías no constituye una nueva entidad legal, sino solamente somete a la compañía a ciertas leyes de compañía adicionales.

(SELLO)

Firma: .

Fecha: 23 Noviembre 2000

Una Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria

Glaxo Group
00.090138
67 70

Solicitud para el Otorgamiento
de una Patente
(Véanse notas en la parte trasera
de esta
forma. También se puede obtener
un folleto
explicativo en la oficina de
patentes para
ayudarle a presentar esta forma)

26 NOV 1999

La Oficina de Patentes.

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Su referencia	GL/PG3836	26 NOV 1999
2. Número de solicitud de patente (Esta parte la leerá la oficina de patentes)	9927844.2	
3. Nombre completo, dirección y código postal del solicitante o de cada uno de los solicitantes (Subraye todos los apellidos)	GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN GB	
Número de patentes ADP (en caso que lo conozca)		
Si el solicitante es una corporación, proporcione el país/estado de su incorporación	473587002	
4. Título de la invención	COMPUESTOS QUIMICOS	

5. Nombre del Agente (en caso de que exista uno) GRAHAM LANE
(VER HOJA DE CONTINUACION)

"Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual debe enviarse la correspondencia (favor de incluir el código postal)

GLAXO WELLCOME PLC
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE
GRENFORD, MIDDLESEX
UB6 ONN, GB
7164510001

Número ADP de patentes (en caso de conocerse)

6. Si se declara una prioridad a partir de una o más solicitudes para patente anteriores, proporcione el país y fecha de presentación de la solicitud o de cada una de las solicitudes anteriores y (en caso de que se conozca) el número de solicitud o de cada uno de los números de solicitud.	País de	Número de Solicitud (si se conoce)	Fecha de Prioridad presentación (día/mes/año)
---	---------	------------------------------------	---

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de alguna otra manera de una solicitud básica anterior, proporcione el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior	Número de Solicitud Anterior	Fecha de presentación (día/mes/año)
--	------------------------------	-------------------------------------

8. ¿Existe una declaración de inventor y de derecho a cesión de una patente requerida en apoyo a esta solicitud?

SI

- a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, o
- b) existe un inventor que no haya sido nombrado como un solicitante, o
- c) cuando cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo.

9. Introduzca el número de
hojas para cualquiera de los
capítulos siguientes que le
presenten con esta forma.
No incluya las copias del
mismo documento

Hojas que siguen a esta forma	1
Descripción	19
Reivindicación(es)	3
Resumen	1
Dibujo(s)	-

10. Si también se presenta alguno
de los siguientes
documentos, por favor
indíquese la cantidad en el
lado derecho de cada
artículo.

Documento de prioridad

Traducción de los documentos de
prioridad

Declaración de inventor y
derechos de otorgamiento
para una patente (*forma de*
patente 7/77)

Solicitud para examen
preliminar y búsqueda (*forma de*
patentes 9/77)

Solicitud para examen
sustantivo (*forma de patentes*
10/77)

Cualquier otro documento
(por favor especifique)

Yo/nosotros solicitamos el otorgamiento de una patente en
base a esta solicitud
(Rúbrica)

Firma GRAHAM LANE 25 Noviembre 1999

AGENTE PARA LOS SOLICITANTES

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para establecer contacto en el Reino Unido	CATE WEST 0181-966 8685
---	----------------------------

Advertencia

Después de que se ha depositado una solicitud para una patente, el controlador de la oficina de patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 1977. En caso necesario, se le informará de prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 del Acta de Patentes de 1977 impide que se apliquen patentes en el extranjero sin solicitar primero un permiso por escrito a la Oficina de Patentes, a menos que se haya depositado una solicitud por lo menos seis semanas anteriores en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y si no se ha proporcionado instrucción para prohibición de publicación o comunicación, o se ha recibido una de esas instrucciones.

a) Notas

Si necesita ayuda para llenar esta forma o si tiene alguna pregunta, favor de contactar a la Oficina de Patentes al 0645 500505.

b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas usando tinta negra o puede escribirlas a máquina.

c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles relevantes o cualquier parte de esta forma, favor decontinuar en una hoja separada y escribir "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Cualquier hoja de continuación deberá anexarse a esta forma. Si se ha contestado "Si" se necesitará llenar la Forma de Patentes 7/77.

d) Una vez que llenada la forma debe recordar firmarla y poner la fecha.

e) Para conocer detalles de los derechos y formas de pago, favor de ponerse en contacto con la Oficina de Patentes.

75
72

Agentes Adicionales
(Ver página 1 No. 5)

NOMBRE(S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I. DOLTOLN
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Christiane Elizabeth FISHER
Ruth Elizabeth HACKETT
Audrey HAMMETT
Siân Catherine HOCKLEY
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THOYRNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

DIRECCION

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Gran Bretaña

Formas de Patente 1/77

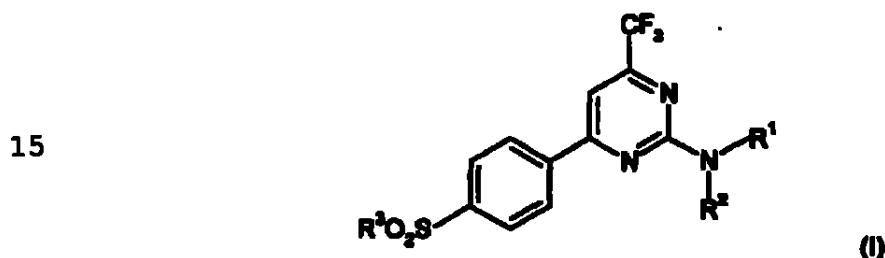
COMPUESTOS QUIMICOS

Esta invención se refiere a derivados de
5 pirimidina, a procesos para su preparación, a
composiciones farmacéuticas que los contienen y a su
uso en medicina.

Se ha descubierto recientemente que
10 la enzima ciclooxigenasa (COX) existe en dos
isoformas, COX-1 y COX-2. La COX-1 corresponde a la
enzima constitutiva originalmente identificada,
mientras la COX-2 es rápidamente y fácilmente
inducible por un número de agentes, incluyendo
15 mitógenos, endotoxinas, hormonas, citocinas y
factores del crecimiento. Las prostaglandinas
generadas por la acción de COX tienen ambos papeles,
fisiológicos y patológicos. Se cree de manera
general, que el COX-1 es responsable de las funciones
20 fisiológicas importantes tales como mantenimiento de
la integridad gastrointestinal y flujo sanguíneo
renal. En contraste, la forma inducible, COX-2, se
cree es responsable de los efectos patológicos de
las prostaglandinas en donde ocurre la rápida
25 inducción de la enzima, en respuesta a tales agentes

como agentes inflamatorios, hormonas, factores de crecimiento y citocinas. Un inhibidor selectivo de COX-2 podría por lo tanto, tener propiedades anti-inflamatorias, anti-piréticas y analgésicas, sin los efectos laterales potenciales asociados con la inhibición de COX-1. Hemos encontrado un nuevo grupo de compuestos los cuales son ambos inhibidores potentes y selectivos de COX-2.

La invención así, proporciona los compuestos de fórmula (I)



y derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables, en los cuales:

R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C_1-6 , cicloalquil C_3-10 alquilo C_0-6 o cicloalcano con puentes C_4-12 ; y R^3 es alquilo C_1-6 o NH_2 .

25

Por derivado farmacéuticamente aceptable, se sugiere cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster o amida o sal o solvato de tal éster o amida, de los compuestos de fórmula (I), o cualquier otro compuesto el cual, después de la administración al recipiente, es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o residuo del mismo.

10 Se apreciará por aquellos expertos en la técnica, que los compuestos de fórmula (I), pueden ser modificados para proporcionar derivados del mismo farmacéuticamente aceptables a cualquiera de los grupos funcionales en los compuestos. De interés particular como tales derivados, son compuestos modificados a la función bencensulfonamida para proporcionar bencensulfonamidas metabólicamente inestables. Los derivados de bencensulfonamida acilados, son de interés especial.

20 Se apreciará por aquellos expertos en la técnica, que los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), pueden derivatizarse a más de una posición.

25

Se apreciará ~~además~~ por aquellos expertos en la técnica, que los derivados de bencensulfonamida de fórmula (I) pueden ser usados como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula (I), o como
5 derivados farmacéuticamente aceptables de fórmula (I), o ambos.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales referidas anteriormente, serán las sales
10 fisiológicamente aceptables, pero otras sales pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación de compuestos de fórmula (I) y las sales fisiológicamente aceptables del mismo.

15 Las sales farmacéuticamente adecuadas incluyen: sales de adición de ácido, formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, preferiblemente ácidos inorgánicos, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos y sulfatos; y sales de metal alcali,
20 formadas de la adición de bases de metal alcali, tal como hidróxidos de metal alcali, por ejemplo, sales de sodio.

El término halógeno se usa para representar
25 flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o recta o ramificada, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-
5 butilo o t-butilo.

Se entenderá que la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente
10 aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas racémicas).

En un aspecto de la invención, R^1 es H.
15

En otro aspecto de la invención, R^2 es cicloalquilC₃₋₁₀alquiloC₀₋₆, tal como cicloalquiloC₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo).

En otro aspecto de la invención, R^2 es alquilo C₁₋₆, tal como alquiloC₁₋₆ de cadena lineal o recta (por ejemplo, n-propilo, n-butilo o n-
20 pentilo).

25

8+
78

En otro aspecto de la invención, R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo).

5 Dentro de la invención, se proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I) (grupo A) en donde: R^1 es H; R^2 es cicloalquil C_{3-10} alquilo C_{0-6} , tal como cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo); y R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3}
10 (por ejemplo, metilo).

Dentro de la invención se proporciona otro grupo de compuestos de fórmula (I) (grupo B) en donde: R^1 es H; R^2 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-6}
15 de cadena lineal o recta (por ejemplo, n-propilo, n-butilo o n-pentilo); y R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo).

En otro aspecto, la invención proporciona
20 los siguientes compuestos:

N-ciclopentil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

N-ciclohexil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

y derivados ~~del~~ mismo, farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención son
5 inhibidores potentes y selectivos de COX-2. Esta actividad está ilustrada por su habilidad para inhibir selectivamente el COX-2 sobre COX-1.

En vista de su actividad inhibidora
10 selectiva de COX-2, los compuestos de la presente invención son de interés para uso en la medicina veterinaria y humana, particularmente en el tratamiento del dolor (agudo y crónico), fiebre e inflamación de una variedad de condiciones y
15 padecimientos mediados por la inhibición selectiva de COX-2. Tales condiciones y padecimientos son bien conocidos en la técnica e incluyen fiebre reumática; síntomas asociados con la influenza u otras infecciones virales, tal como el resfriado común;
20 dolor de cuello y espalda baja; dolor de cabeza; dolor de dientes; dislocaciones y torceduras; miositis; dolor neuropático (por ejemplo, neuralgia, tal como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal y dolor simpáticamente mantenido);
25 sinovitis; artritis, incluyendo artritis reumatoide;

padecimiento degenerativo de las coyunturas, incluyendo osteoartritis; espondilitis anquilosantes y gota; tendinitis; bursitis; condiciones relacionadas con la piel, tal como soriasis, 5 eczema, quemaduras y dermatitis; daños, tal como daños por los deportes y aquellos que se alcanzan a partir de los procedimientos dentales y quirúrgicos.

Los compuestos de la invención son también 10 empleados para el tratamiento de otras condiciones mediadas por la inhibición selectiva de COX-2.

Por ejemplo, los compuestos de la invención, inhiben la transformación neoplástica y celular y el 15 crecimiento del tumor metastático y por lo tanto son empleados en el tratamiento de ciertos padecimientos cancerosos, tal como el cáncer colónico.

Los compuestos de la invención también 20 previenen el daño neuronal por la inhibición de la generación de los radicales libres neuronales (y aquí estrés oxidativo) y por lo tanto son de uso en el tratamiento de apoplejías; epilepsias; y ataques epilépticos (incluyendo epilepsia gravior, epilepsia 25 leve, epilepsia mioclónica y ataques parciales).

Los compuestos de la invención también inhiben la contracción del músculo liso inducido por el prostanoide y por lo tanto, son de uso en el tratamiento de dismenorrea y parto prematuro.

5

Los compuestos de la invención inhiben procesos inflamatorios y por lo tanto, son de uso en el tratamiento del asma, rinitis alérgica y síndrome de angustia respiratoria; condiciones
10 gastrointestinales tales como padecimiento inflamatorio del intestino, mal de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerativa; y la inflamación en tales padecimientos como padecimientos vasculares, migraña, periarteritis
15 nodosa, tiroiditis, anemia aplástica, mal de Hodgkin, esclerodoma, diabetes tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, conjuntivitis e isquemia miocardial.

20

Los compuestos de la invención son también empleados en el tratamiento de padecimientos oftálmicos tal como retinitis, retinopatías, uveitis y daño agudo al tejido del ojo.

25

Los compuestos—de la invención son también empleados para el tratamiento de alteraciones cognitivas tal como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, mal de Alzheimer, mal de Pick, corea Huntington, mal de Parkinson y mal de Creutzfeldt-Jakob), y demencia vascular (incluyendo demencia multi-infartos), así como también demencia asociada con las lesiones que ocupan el espacio intercraneal, trauma, infecciones y condiciones relacionadas (incluyendo infección por VIH), metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia de vitamina; y deterioro cognitivo medio asociado con el envejecimiento, particularmente el Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad.

15

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, proporcionamos un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina veterinaria y humana.

20

De conformidad con otro aspecto de la invención, proporcionamos un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de una condición la cual es mediada por COX-2.

25

De conformidad ~~con~~ un aspecto adicional de la invención, proporcionamos un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que sufre de una condición la cual es mediada por la inhibición selectiva de COX-2, que comprende administrar a dicho sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable.

10 De conformidad con un aspecto adicional de la invención, proporcionamos un método de tratamiento a un sujeto o animal que padece de una alteración inflamatoria, en el cual, el método comprende la administración a dicho sujeto, de una cantidad
15 efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con otro aspecto de la invención, proporcionamos el uso de un compuesto de
20 fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una condición la cual es mediada por la inhibición selectiva de COX-2.

De conformidad con otro aspecto de la invención, proporcionamos el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una alteración inflamatoria.

Se entenderá que las referencias al tratamiento incluyen ambos tratamientos de síntomas establecidos y tratamiento profiláctico, a menos que se declare explícitamente de otro modo.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden ser ventajosamente usados en conjunto con uno o más de otros agentes terapéuticos. Los ejemplos de agentes adecuados para terapia adjunta incluyen mitigadores del dolor tal como un antagonista de glicina; un bloqueador del canal de calcio (por ejemplo lamotrigina); una sustancia antagonista de P (por ejemplo un antagonista de NK_1), acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de las metaloproteinasas de matriz; un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico (NOS), (por ejemplo, un inhibidor iNOS o un inhibidor nNOS); un inhibidor de la liberación, o acción del factor α de necrosis del

tumor; una terapia ~~anticuerpo~~, (por ejemplo una
terapia anticuerpo monoclonal); un estimulante,
incluyendo cafeína; un antagonista de H₂ tal como
ranitidina; un inhibidor de la bomba de protones tal
5 como omeprazol); un antiácido tal como hidróxido de
aluminio o magnesio; un antiflatulento tal como
simeticona; un descongestionante tal como
fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina,
oximetazolina, epinefrina, nafazolina,
10 xilometazolina, propilhexedrina o levo-
desoxiefedrina; un antitusivo tal como codeína,
hidrocodona, carmifeno, carbetapentano o
dextrametorfano; un diurético; o una antihistamina
sedante o no sedante. Se entenderá que la presente
15 invención cubre el uso de un compuesto de fórmula (I)
o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable
en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus
20 derivados farmacéuticamente aceptables son
convenientemente administrados en la forma de
composiciones farmacéuticas. Así, en otro aspecto de
la invención, proporcionamos una composición
farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula
25 (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente

aceptable adaptado --para usarse en medicina veterinaria o humana. Tales composiciones pueden convenientemente ser presentadas para uso en formas convencionales en mezclas con uno o más portadores o
5 excipientes fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden ser formulados por administración en cualquier manera
10 adecuada. Pueden, por ejemplo, ser formulados para administración tópica o administración por inhalación o, más preferiblemente, para administración oral, transdermal o parenteral. La composición farmacéutica puede ser en una forma tal que pueda efectuar la
15 liberación controlada de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de, por ejemplo,
20 tabletas (incluyendo tabletas sublinguales), cápsulas, polvos, soluciones, jarabes o suspensiones, preparadas por medios convencionales con excipientes aceptables.

Para la administración transdérmicos, la composición farmacéutica se puede dar en la forma de parches transdérmicos, tal como un parche iontoforético transdérmicos.

5

Para la administración parenteral, la composición farmacéutica se puede dar como una inyección o infusión continua (por ejemplo intravenosamente, intravascularmente o subcutáneamente). Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes formuladores tales como agentes suspendantes, estabilizantes y/o dispersantes. Para administración por inyección, estos pueden tomar la forma de una presentación de dosis unitaria o como una presentación de dosis múltiples, preferiblemente cuando se agregan preservativos o conservadores.

20 Alternativamente, para la administración parenteral, el ingrediente activo puede ser en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado.

Los ~~compuestos~~ de la invención pueden también ser formulados como una preparación en depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónicos, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Como se declaró anteriormente, los compuestos de la invención pueden también ser usados en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención además, proporciona en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo, farmacéuticamente aceptable, junto con un agente terapéutico adicional.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden convenientemente, ser presentadas para usarse en la forma de una formulación farmacéutica y así,

las formulaciones farmacéuticas comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende un aspecto adicional de la invención. Los
5 componentes individuales de tales combinaciones pueden ser administrados ya sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

10 Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo en contra del mismo estado de padecimiento, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella
15 cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por aquellos expertos en la técnica.

Una dosificación diaria propuesta de un
20 compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del hombre es 0.01 mg/kg hasta 500 mg/kg, tal como 0.05 mg/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 50 mg/kg, el cual puede ser convenientemente administrado en 1 a 4 dosis. La dosis precisa empleada, dependerá de la
25 edad y la condición del paciente y de la vía de

administración. Así, ~~por~~ ejemplo, una dosis diaria de 0.25 mg/kg a 10 mg/kg puede ser adecuada para la administración sistémica.

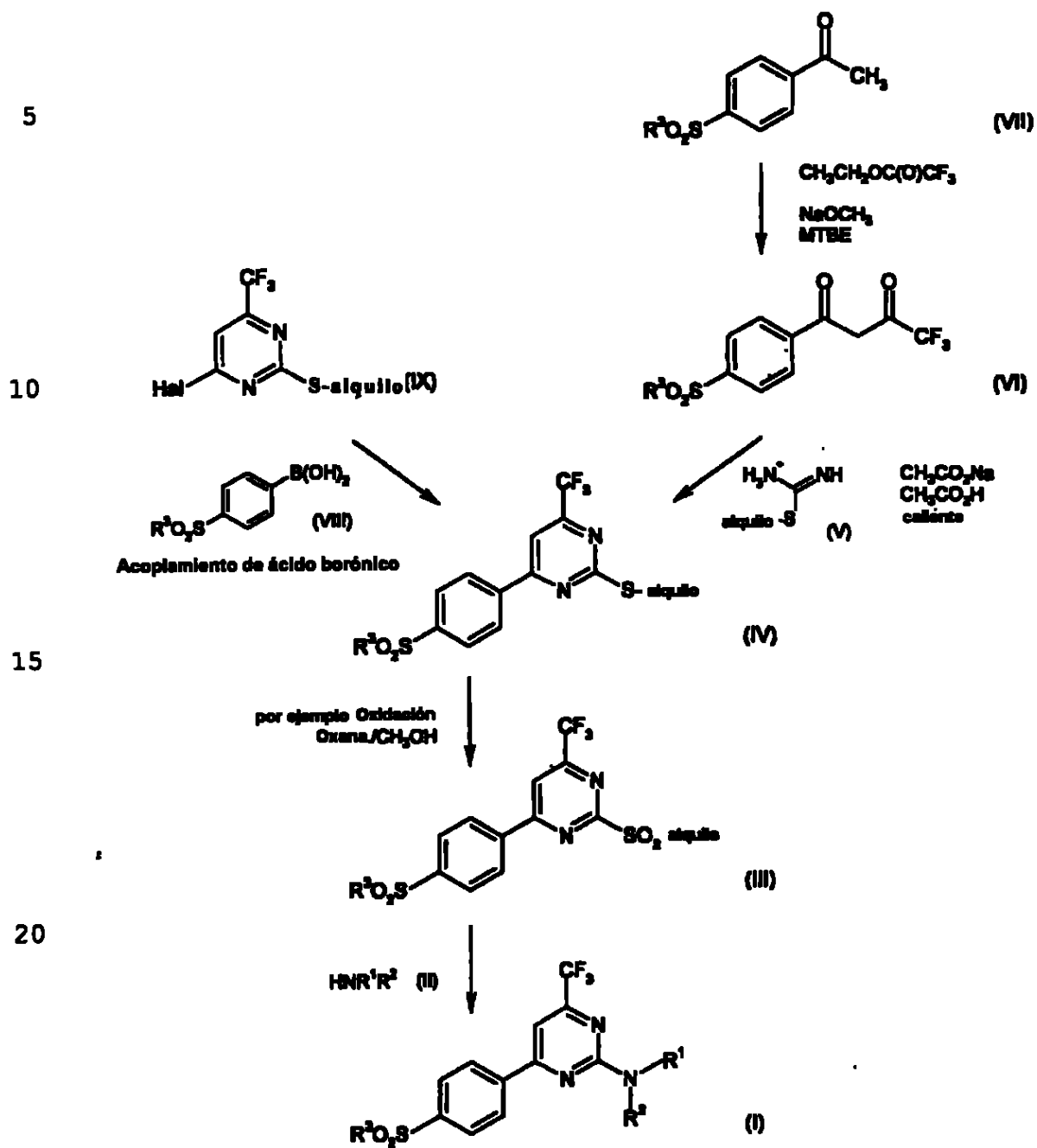
5 Los compuestos de fórmula (I) y los derivados del mismo farmacéuticamente aceptables pueden ser preparados por cualquier método conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga.

10

 Los métodos adecuados para la preparación de compuestos de fórmula (I) y los derivados del mismo farmacéuticamente aceptables a continuación. En el esquema 1, R^1 a R^3 son como se definen en la
15 fórmula (I) anterior, a menos que se declare de otro modo; Hal es halógeno tal como Cl o Br; MTBE es éter t-butilmetílico; y alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o recta o ramificada, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo,
20 s-butilo o t-butilo.

25

Esquema 1



Con referencia al Esquema 1, el tratamiento de compuestos de fórmula (III) con una amina de fórmula (II) se lleva a cabo convenientemente en un solvente, tal como nitrilo (por ejemplo, metilnitrilo) y a temperatura elevada (por ejemplo de aproximadamente 50°C a reflujo). Un exceso de la amina puede ser usado en lugar del solvente.

Convenientemente, el acoplamiento del ácido borónico mostrado en el Esquema 1, se lleva a cabo en un solvente, tal como un éter (por ejemplo 1,2-dimetoxietano); en la presencia de una base, tal como una base inorgánica (por ejemplo carbonato de sodio); y empleando un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0).

Convenientemente, la oxidación mostrada en el Esquema 1 se efectúa usando un compuesto monopersulfato, tal como peroximonosulfato de potasio (conocido como OxonaTM), y la reacción se lleva a cabo en un solvente, tal como un alcohol acuoso (por ejemplo, metanol acuoso), y entre -78°C y temperatura ambiente.

Con referencia al Esquema 1, la ciclización de dionas de fórmula (VI) para dar las pirimidinas correspondientes de fórmula (IV) se lleva a cabo convenientemente empleando una sal de tioronio tal como sulfato de 2-metil-2-tioseudourea y bajo reflujo.

Se apreciará por aquellos en la técnica, que ciertos de los procedimientos descritos en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula (I) o intermediarios de estos, no pueden ser aplicables a algunos de los posibles substituyentes.

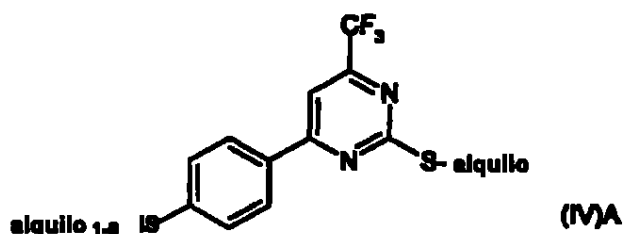
Se apreciará a demás, por aquellos expertos en la técnica, que puede ser necesario o deseable, llevar a cabo las transformaciones descritas en el Esquema 1 en un diferente orden de aquel descrito, o modificar una o más de las transformaciones para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

20

En una variación del Esquema 1, los compuesto de fórmula (III) en donde R^3 es alquilo C_{1-6} , pueden ser preparados mediante la oxidación de un disulfuro de fórmula (IV)A:

25

5



bajo condiciones de oxidación descritas aquí
10 anteriormente. Los disulfuros de fórmula (IV)A pueden
ser preparados de conformidad con los procedimientos
generales del Esquema 1 mediante el empleo de
derivados sulfuro en lugar de los compuestos
alquilsulfonilo correspondientes de fórmulas (VII) y
15 (VIII).

Se apreciará por aquellos expertos en la
técnica, que los compuestos de fórmula (I) pueden ser
preparados mediante la interconversión, utilizando
20 otros compuestos de fórmula (I) como precursores. Las
interconversiones adecuadas, tal como alquilaciones,
son bien conocidas por aquellos expertos en la
técnica y se describen en muchos textos de química
orgánica estándares tal como "Advanced Organic
25 Chemistry" por Jerry March, cuarta edición (Wiley

1982), incorporado aquí para referencia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en donde R^1 o R^2 es alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-10} alquilo C_{0-6} o cicloalcano de puentes C_{4-12} , pueden ser preparados por la
5 alquilación del compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R^1 es H.

La acilación de compuestos de fórmula (I) en donde R^3 es NH_2 , para proporcionar los derivados de
10 bencensulfonamida acilados correspondientes, puede llevarse a cabo por medios convencionales, por ejemplo, empleando agentes convencionales de acilación, tal como aquellos descritos en "Advanced Organic Chemistry", pp. 417-424.

15

Como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, puede ser necesario o deseable a cualquier usado en la síntesis de compuestos de
fórmula (I), proteger uno o más grupos sensitivos en
20 las moléculas, así como prevenir reacciones laterales indeseables. Los grupos protectores usados en la preparación de compuestos de fórmula (I) pueden ser usados de una manera convencional. Véase por ejemplo, aquellos descritos en "Protective Groups in Organic
25 Synthesis" por Theodora W. Green y Peter G M Wutus,

segunda edición, (John Wiley and Sons, 1991), incorporada aquí para referencia, el cual describe también, métodos para la remoción de tales grupos.

5 Las aminas de fórmulas (II) son ya sea, compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos de literatura, tales como aquellos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations" por Richard Larock
10 (VCH, 1989), incorporada aquí por referencia.

 Las sales de tioronio de fórmula (V) son ya sea, compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos de literatura, tal como aquellos descritos en
15 A H Owens et al, Eur J Med Chem, 1988, 23(3), 295-300, incorporados aquí por referencia.

 Las acetofenonas de fórmula (VII) son ya sea, compuestos conocidos o pueden ser preparados por
20 química convencional.

 Los ácidos borónicos de fórmula (VII) o derivados del mismo, son ya sea, compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos de literatura,
25 tal como aquellos descritos en la Publicación EP No.

533268; o R Muiyaura ~~et al~~, J Org Chem, 1995, 60, 7508-7510; cada uno incorporado aquí por referencia.

Las 4-halo-6-trifluorometilpirimidinas de fórmula (IX) son ya sea, compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos de literatura, tal como aquellos descritos en la Patente Japonesa No. 42014952 (Chem Abs ref CAN 68:105224), incorporado aquí para referencia.

10

Ciertos intermediarios descritos anteriormente, son compuestos nuevos, y se entiende que todos los intermediarios nuevos aquí, forman aspectos adicionales de la invención. Los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) son intermediarios claves y representan un aspecto particular de la presente invención.

Convenientemente, los compuestos de la invención son aislados después del levantamiento en la forma de la base libre. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, pueden ser preparadas usando medios convencionales.

25

Los solvatos--(por ejemplo hidratos) de un compuesto de la invención, se pueden formar durante el procedimiento de levantamiento de una de las etapas del proceso mencionado anteriormente.

5

Los intermediarios y los Ejemplos a continuación, ilustran la invención pero no la limitan en forma alguna. Todas las temperaturas están en °C. La cromatografía instantánea en columna se
10 llevó a cabo usando sílice Merck 9385. La cromatografía de Extracción de Fase Sólida (SPE) se llevó a cabo usando cartuchos Varian Mega Bond Elut (Si) (Anachem) bajo vacío de 15 mmHg de elución del
15 delgada (Tlc) se llevó a cabo en placas de sílice. Además de aquellas ya definidas, se usaron las siguientes abreviaciones: Me, metilo; Ac, acilo; DMSO, dimetildulfóxido; TFA, ácido trifluoroacético; DME, dimetoxietano; THF, tetrahidrofurano, DCM,
20 diclorometano; y MTBE, éter t-butilmetílico.

25

Intermediario 14,4,4-Trifluoro-1-[4-(metiltio)fenil]butan-1,3-diona

A una solución de trifluoroacetato de etilo
5 (7.95 ml, 1.1 eq) en MTBE (125 ml) se agregó gota a
gota metoxido de sodio al 25% en metanol (16 ml, 1.2
eq). Se agregó en forma de gotas 4-
metiltioacetofenona (Aldrich, 10 g, 0.06 mol) y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
10 noche. Se agregó cuidadosamente 2N de ácido
clorhídrico (40 ml) y la fase orgánica se separo, se
lavo con salmuera y se secó (Na₂SO₄) para dar un
sólido naranja. El sólido naranja se recristalizó de
isopropanol caliente para dar el compuesto del título
15 como un sólido cristalino amarillo (11.25 g, al 71%).
MH-261

Intermediario 2

20 2-(Metiltio)-4-[4-(metiltio)fenil]-6-(trifluoro-
metil)pirimidina

A una mezcla de 4,4,4-trifluoro-1-[4-
(metiltio)fenil]butan-1,3-diona (5 g) y sulfato de 2-
25 metil-2-tioseudourea (5.1 g, 0.98 eq) en ácido

acético (10 ml) se agregó acetato de sodio (3 g, 2 eq) y se calentó bajo reflujo por 8 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y se agregó agua (100 ml) para dar un sólido, el cual se aisló por filtración para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (5.8 g, cuantitativo).
MH+ 317)

10 Intermediario 3

2-(Metiltio)-4-[4-(metiltio)fenil]-6-(trifluoro-
metil)pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-2-metiltio-6-(trifluorometil)pirimidina (ButtPark Ltd, 2.86 g, 14.55 mmol), ácido 4-(metiltio)fenilborónico (Aldrich, 2.83 g, 1.1 eq), paladio de tetraquistrifenilfosfina (0) (0.2 g) y carbonato de sodio (4.04 g, 2.6 eq) en DME (200 ml) y agua (100 ml) se calentó bajo reflujo con agitación bajo N₂ por 24 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y la mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo* para un sólido morado. Purificación por cromatografía en

104
101

columna instantánea con ~~ciclohexano~~:acetato de etilo (6:1) como eluyente dio el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (3.86 g, al 84%).

MH+ 317

- 5 TLC SiO₂ ciclohexano:acetato de etilo (3:1) Rf 0.75
UV₂₅₄

Intermediario 4

- 10 2-(Metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)piridina

- A una solución de 2-(metiltio)-4-[4-(metiltio)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (5.78 g) en MeOH (500 ml) se agregó a una solución de OXONE™ (Aldrich, 56.23 g, 5 eq) en agua (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron y se concentraron *in vacuo* para un sólido blancuzco el cual se trituro con isopropanol caliente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5.6 g, al 80%).

MH+ 381

- 25 Tlc SiO₂ Acetato de etilo:ciclohexano (1:1) Rf 0.45.

Ejemplo 1

N-ciclopentil-4-[4-metilsulfonil)fenil]-6-(trifluoro-
metil)pirimidin-2-amina

- 5 A una solución agitada del Intermediario 4
(0.50 g, 1.31 mmol) en MeCN (10 ml) se agregó
ciclopentilamina (0.34 g) y la solución resultante se
calentó bajo reflujo por 18 horas. La mezcla de
reacción enfriada se concentró in vacuo y el residuo
10 se dividió entre 2N de HCl y acetato de etilo. La
fase orgánica se separó, se lavó con 2N de HCl
después agua y se concentró in vacuo para un aceite
amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía
SPE con ciclohexano:acetato de etilo (3:1) como
15 eluyente. La concentración in vacuo de las fracciones
combinadas que contienen el producto puro dio
cristales los cuales se aislaron por filtración para
dar el compuesto del título como un sólido cristalino
blanco (0.21 g, al 53%).
20 MH+ 386

Ejemplo 2

- N-ciclohexil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluoro-
25 metil)pirimidin-2-amina

A una solución del Intermediario 4 (0.50 g, 1.31 mmol) en MeCN (10 ml) se agregó ciclohexilamina (0.50 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo por 26 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró in vacuo y el residuo se dividió entre 2N de HCl y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con 2N de HCl después agua y se concentró in vacuo para un sólido blancuzco. Este sólido se cristalizó de AcOH/MeOH al 5% y se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.27 g, al 52%).

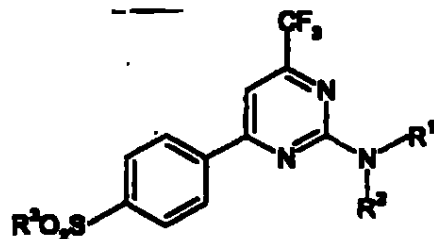
MH+ 400

Los Ejemplos de la Tabla 1, se prepararon en la manera descrita por los Ejemplo 1 y 2. Cuando es deseable para claridad, los siguientes símbolos aparecen en la Tabla 1:

• un paréntesis abierto, (, es usado para marcar el enlace entre el sustituyente y el átomo de nitrógeno al cual está unido.

• un asterisco *, denota un centro quiral.

Tabla 1



5

10

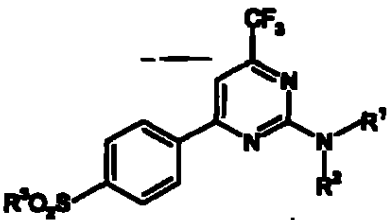
15

20

25

Ej	R ²	R ¹	R ³	MS
3	Etilo	H	CH ₃	
4	n-propilo	H	CH ₃	MH+ 360
5	n-butilo	H	CH ₃	MH- 373
6	n-pentilo	H	CH ₃	MH+ 388
7	i-propilo	H	CH ₃	MH+ 360
8		H	CH ₃	MH+ 374
9		H	CH ₃	MH+ 374
10		H	CH ₃	MH+ 388
11		H	CH ₃	MH+ 388
12	Ciclopropilo	H	CH ₃	MH- 357
13	Ciclobutilo	H	CH ₃	MH- 370
14	Ciclopentilo	H	CH ₃	MH+ 386

Tabla 1



(1)

5	Ej	R²	R¹	R³	MS
	15	Ciclohexilo	H	CH ₃	MH+ 400
	16	Cicloheptilo	H	CH ₃	MH+ 414
	17	Ciclooctilo	H	CH ₃	MH+ 428
	18		H	CH ₃	MH+ 400
10	19		H	CH ₃	MH+ 414
	20		H	CH ₃	MH+ 428
	21		H	CH ₃	MH+ 412
15	22		H	CH ₃	MH+ 412
	23		H	CH ₃	MH+ 452
20	24	Ciclopentil-ciclohexilo	Metilo	CH ₃	MH+ 414
	25	Ciclopentilo	Ciclopentilo	CH ₃	MH+ 454

Datos Bi lógicos

La actividad inhibitoria contra el COX-1 y COX-2 humano, se ensayó en células COS, las cuales han sido establemente transfectadas con ADNc para COX-1 humana y COX-2 humana. 24 horas antes del experimento, las células COS se transfirieron de los matraces de 175cm² en los cuales se hicieron crecer, a placas de cultivo celular de 24 pozos, usando el siguiente procedimiento. El medio de incubación (medio de águila modificado Dulbecco (DMEM) suplementado con suero de bovino fetal inactivado por calor (10% v/v), penicilina (100 IU/ml), estreptomycin (100 µg/ml) y geneticina (600 µg/ml)) se removi6 de un matraz de células confluentes (1 matraz a confluencia contiene aproximadamente 1x10⁷ células). 10 ml de salina amortiguada de fosfato (PBS) se agregó al matraz para lavar las células. Habiendo descargado el PBS, las células entonces se incubaron con 10 ml de tripsina por 20 segundos, después de lo cual, la tripsina se removi6 y el matraz se coloc6 en un incubador (37°C) por 1-2 minutos, hasta que las células llegaron a separarse del matraz. Los contenidos del matraz se transfirieron a un contenedor estéril de 250 ml y el volumen del medio de incubación subsecuentemente se

- elaboró hasta 100 ml. ~~1~~ ml de la suspensión celular se pipeteó en cada pozo de las placas de cultivo celular de 4x24 pozos. Las placas entonces se colocaron en un incubador (37°C, 95% aire/5% CO₂) durante la noche. Si más de 1 matraz de células se requieren, las células de los frascos individuales se combinan antes de ser depositadas en las placas de 24-pozos.
- 10 Después de la incubación durante la noche, el medio de incubación se removió completamente de las placas de cultivo de 24 pozos y se reemplazó con 250 µl de medio DMEM fresco (37°C). Los compuestos de prueba se elaboraron hasta 250x de la concentración
- 15 de prueba requerida en DMSO y se agregaron a las células en un volumen de 1 µl. Las placas entonces se mezclaron uniformemente por revoltura y después se colocaron en un incubador por 1 hora (37°C, 95% aire/5% CO₂). Después del periodo de incubación, se
- 20 agregó 10 µl de ácido araquidónico (750 µM) a cada pozo, para dar una concentración final de ácido araquidónico de 30 µM. Las placas entonces se incubaron por unos 15 minutos adicionales, después de lo cual, el medio de incubación se removió de cada
- 25 pozo de las placas y se almacenó a -20°C, previo a la

determinación de los niveles de prostaglandina E2 (PEG2) usando el inmunoensayo de enzima. La potencia inhibidora del compuesto de prueba se expresó como un valor IC₅₀, el cual es definido como la concentración del compuesto requerido para inhibir la liberación de PEG2 de las células al 50%. La proporción de selectividad de inhibición de COX-1 contra COX-2 se calculó mediante la comparación respectiva de los valores IC₅₀.

10

Los siguientes valores IC₅₀ para la inhibición de COX-2 y COX-1 se obtuvieron por los compuestos de la invención:

15

Ejemplo No.	COX-2:IC ₅₀ (nM)	COX-1:IC ₅₀ (nM)
1	0.1	>24,550
2	0.5	>58,400

20

La solicitud de la cual esta descripción y estas reivindicaciones forman parte, pueden ser usadas como bases para la prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones

25

de tal solicitud subsecuente pueden ser dirigidas a cualquier característica nueva o combinación de características que se refieren a la invención aquí descrita. Pueden tomar la forma de reivindicaciones 5 de producto, proceso o uso y pueden incluir, por medio del ejemplo y sin limitación, las reivindicaciones siguientes.

10

15

20

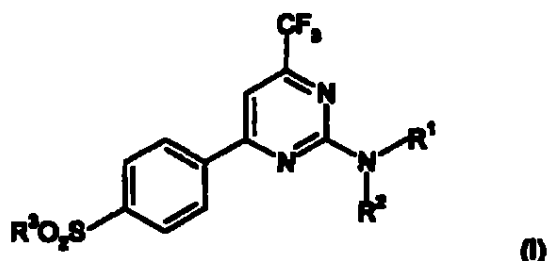
25

30

REIVINDICACIONES

Reivindicación 1

Compuestos de fórmula (I)



y derivados del mismo, farmacéuticamente
aceptables, en donde:

R¹ y R² se seleccionan de manera independiente de H,
15 alquilo de C₁₋₆, cicloalquilC₃₋₁₀alquiloC₀₋₆ o
cicloalcano con puentes C₄₋₁₂; y
R³ es alquilo C₁₋₆ o NH₂.

20 Reivindicación 2

Compuestos como se reivindican en la
reivindicación 1, en donde R¹ es H.

25

111

111

Reivindicación 3

Compuestos como se reivindican en la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es cicloalquilC₃₋₁₀alquiloC₀₋₆, tal como cicloalquiloC₃₋₁₀ (por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo).

Reivindicación 4

Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es alquiloC₁₋₆, tal como alquiloC₁₋₆ de cadena lineal o recta, (por ejemplo n-propilo, n-butilo o n-pentilo).

15

Reivindicación 5

Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 es alquiloC₁₋₆, tal como alquiloC₁₋₃, (por ejemplo metilo).

20

Reivindicación 6

Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^1 es H; R^2 es cicloalquilC₃₋₁₀alquiloC₀₋₆, tal como cicloalquilo

25

C₃₋₁₀ (por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo); y R³ es alquilo C₁₋₆, tal como alquiloC₁₋₃ (por ejemplo metilo).

5

Reivindicación 7

Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ es H; R² es alquiloC₁₋₆, tal como alquiloC₁₋₆ de cadena lineal o recta, (por ejemplo n-propilo, n-butilo o n-pentilo); y R³ es alquiloC₁₋₆, tal como alquiloC₁₋₃ (por ejemplo metilo).

15

Reivindicación 8

N-ciclopentil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

N-ciclohexil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

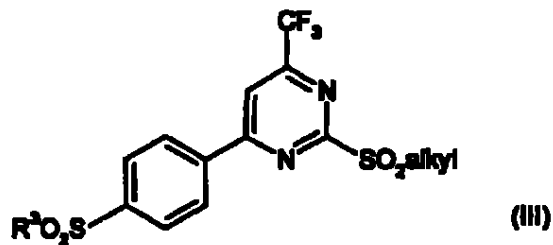
20 y derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables.

25

Reivindicación 9

Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y derivados del mismo farmacéuticamente aceptables como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el cual comprende:

(A) hacer reaccionar una amina HNR^1R^2 o un derivado protegido del mismo con un compuesto de fórmula (III)



o un derivado protegido del mismo; o

(B), interconversión de un compuesto de fórmula (I) con otro compuesto de fórmula (I); o

(C), desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I); y

opcionalmente—convertir los compuestos de fórmula (I) preparados por uno cualquiera de los procesos (A) a (C) en derivados del mismo farmacéuticamente aceptables.

5

Reivindicación 10

Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en una mezcla con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

15

Reivindicación 11

Un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en medicina veterinaria o humana.

20

Reivindicación 12

Un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define

25

en una cualquiera de ~~las~~ reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de una condición la cual es mediada por la inhibición selectiva de COX-2.

5

Reivindicación 13

Un método de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece de una condición la cual es
10 mediada por la inhibición selectiva de COX-2, el cual comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15

Reivindicación 14

Un método de tratamiento de un sujeto animal
o humano que padece de un desorden inflamatorio, en
20 el cual, el método comprende la administración a dicho sujeto, de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

25

Reivindicación 15

El uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una condición la cual es mediada por la inhibición selectiva de COX-2.

10

Reivindicación 16

El uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una alteración inflamatoria.

15

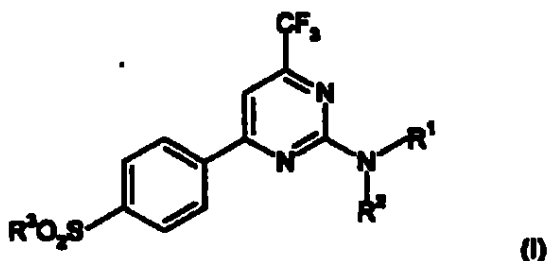
20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona los compuestos de fórmula (I)

5



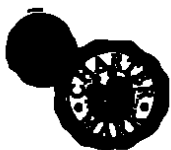
10

y derivados del mismo farmacéuticamente aceptables, en los cuales:

R¹ y R² se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilC₃₋₁₀alquiloC₀₋₆ o cicloalcano con puentes C₄₋₁₂; y R³ es alquilo C₁₋₆ o NH₂.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes y selectivos de COX-2 y son de uso en el tratamiento del dolor, fiebre, inflamación de una variedad de condiciones y padecimientos.

25



Glaxo
00.09.01
+21
118

INVESTOR IN PEOPLE

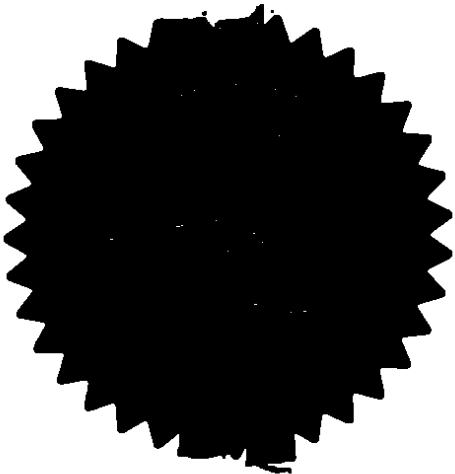
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed *Andre Grey*

Dated 23 NOV 2000

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

Patents Act 1977
(Rule 16)

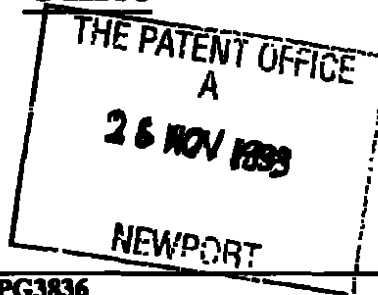
The
Patent
Office

26NOV99 E49463 -1 101030
P01/7700 0.00 9927844.2

1/77 119

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)



The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Your Reference **GL/PG3836** **26 NOV 1999**

2. Patent application number
(The Patent office will fill in this part)

9927844.2

3. Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)

**GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE
BERKELEY AVENUE
GREENFORD
MIDDLESEX
UB6 ONN
GB**

Patents ADP number (if you know it)

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its corporation

GB

47358102

4 Title of the invention **CHEMICAL COMPOUNDS**

5 Name of your agent (if you know one) **GRAHAM LANE (SEE CONTINUATION SHEET)**

"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)

**GLAXO WELLCOME PLC
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX
UB6 ONN, GB**

7164510001.

Patents ADP number (if you know it)

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of Filing (day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)

8. Is a statement of inventorship and of right to grant a patent required in support of this request? (Answer yes if:
a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
c) any named applicant is a corporate body.

YES

See note (d))

54
Patents Form 1/77

9. Enter number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form	1
Description	19 ✓
Claim(s)	3 ✓ 284
Abstract	1
Drawing(s)	-

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item

Priority Documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (*Patents Form 7/77*)

Request for preliminary examination and search (*Patent Form 9/77*)

Request for substantive examination (*Patent Form 10/77*)

Any other documents (*please specify*)

11.  I/We request the grant of a patent on the basis of this application
 Signature **GRAHAM LANE** 25 November 1999
AGENT FOR THE APPLICANTS

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom
CATE WEST
0181-966 8685

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication of communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the patent Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been received

a) Notes

If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.

b) Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.

c) If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form
 If you have answered "Yes" Patents Form 7/77 will need to be filed.

d) Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.

e) For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Additional Agents
(See Page 1 No. 5)

NAME(S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Christiane Elizabeth FISHER
Ruth Elizabeth HACKETT
Audrey HAMMETT
Siân Catherine HOCKLEY
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

ADDRESS

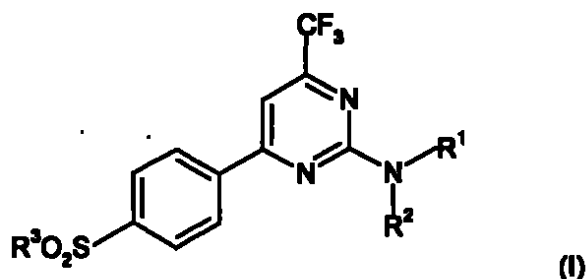
Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Great Britain

CHEMICAL COMPOUNDS

This invention relates to pyrimidine derivatives, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in medicine.

5 The enzyme cyclooxygenase (COX) has recently been discovered to exist in two isoforms, COX-1 and COX-2. COX-1 corresponds to the originally identified constitutive enzyme while COX-2 is rapidly and readily inducible by a number of agents including mitogens, endotoxin, hormones, cytokines and growth factors. Prostaglandins generated by the action of COX have both physiological and
10 pathological roles. It is generally believed that COX-1 is responsible for the important physiological functions such as maintenance of gastrointestinal integrity and renal blood flow. In contrast the inducible form, COX-2, is believed to be responsible for the pathological effects of prostaglandins where rapid induction of the enzyme occurs in response to such agents as inflammatory
15 agents, hormones, growth factors and cytokines. A selective inhibitor of COX-2 would therefore have anti-inflammatory, anti-pyretic and analgesic properties, without the potential side effects associated with inhibition of COX-1. We have now found a novel group of compounds which are both potent and selective inhibitors of COX-2.

20 The invention thus provides the compounds of formula (I)



and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in which:

R¹ and R² are independently selected from H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₆₋₈alkyl or C₄₋₁₂bridged cycloalkane; and

25 R³ is C₁₋₈alkyl or NH₂.

By pharmaceutically acceptable derivative is meant any pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or amide, or salt or solvate of such ester or amide, of the compounds of formula (I), or any other compound which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolite or residue thereof.

It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of formula (I) may be modified to provide pharmaceutically acceptable derivatives thereof at any of the functional groups in the compounds. Of particular interest as such derivatives are compounds modified at the benzenesulphonamide function to provide metabolically labile benzenesulphonamides. Acylated benzenesulphonamide derivatives are of especial interest.

It will be appreciated by those skilled in the art that the pharmaceutically acceptable derivatives of the compounds of formula (I) may be derivatised at more than one position.

It will be further appreciated by those skilled in the art that benzenesulphonamide derivatives of formula (I) may be useful as intermediates in the preparation of compounds of formula (I), or as pharmaceutically acceptable derivatives of formula (I), or both.

It will be appreciated that, for pharmaceutical use, the salts referred to above will be the physiologically acceptable salts, but other salts may find use, for example in the preparation of compounds of formula (I) and the physiologically acceptable salts thereof.

Suitable pharmaceutically acceptable salts include: acid addition salts formed with inorganic or organic acids, preferably inorganic acids, e.g. hydrochlorides, hydrobromides and sulphates; and alkali metal salts, formed from addition of alkali metal bases, such as alkali metal hydroxides, e.g. sodium salts.

The term halogen is used to represent fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term 'alkyl' as a group or part of a group means a straight or branched chain alkyl group, for example a methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl or t-butyl group.

It is to be understood that the present invention encompasses all isomers of the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives, including all geometric, tautomeric and optical forms, and mixtures thereof (e.g. racemic mixtures).

5 In one aspect of the invention R^1 is H.

In another aspect of the invention R^2 is C_{3-10} cycloalkyl/ C_{0-6} alkyl, such as C_{3-10} cycloalkyl (e.g. cyclopentyl or cyclohexyl).

In another aspect of the invention R^2 is C_{1-6} alkyl, such as straight chain C_{1-6} alkyl (e.g. n-propyl, n-butyl or n-pentyl).

10 In another aspect of the invention R^3 is C_{1-6} alkyl, such as C_{1-3} alkyl (e.g. methyl).

Within the invention there is provided one group of compounds of formula (I) (group A) wherein: R^1 is H; R^2 is C_{3-10} cycloalkyl/ C_{0-6} alkyl, such as C_{3-10} cycloalkyl (e.g. cyclopentyl or cyclohexyl); and R^3 is C_{1-6} alkyl, such as C_{1-3} alkyl (e.g. methyl).

15 Within the invention there is provided another group of compounds of formula (I) (group B) wherein: R^1 is H; R^2 is C_{1-6} alkyl, such as straight chain C_{1-6} alkyl (e.g. n-propyl, n-butyl or n-pentyl); and R^3 is C_{1-6} alkyl, such as C_{1-3} alkyl (e.g. methyl).

In another aspect the invention provides the following compounds:

20 N-cyclopentyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-amine;
N-cyclohexyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-amine;
and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

Compounds of the invention are potent and selective inhibitors of COX-2. This activity is illustrated by their ability to selectively inhibit COX-2 over COX-1.

25 In view of their selective COX-2 inhibitory activity, the compounds of the present invention are of interest for use in human and veterinary medicine, particularly in the treatment of the pain (both chronic and acute), fever and inflammation of a variety of conditions and diseases mediated by selective inhibition of COX-2. Such conditions and diseases are well known in the art and include rheumatic fever, symptoms associated with influenza or other viral infections, such as the
30 common cold; lower back and neck pain; headache; toothache; sprains and

5 strains; myositis; neuropathic pain (e.g. neuralgia, such as post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia and sympathetically maintained pain); synovitis; arthritis, including rheumatoid arthritis; degenerative joint diseases, including osteoarthritis; gout and ankylosing spondylitis; tendinitis; bursitis; skin related conditions, such as psoriasis, eczema, burns and dermatitis; injuries, such as sports injuries and those arising from surgical and dental procedures.

The compounds of the invention are also useful for the treatment of other conditions mediated by selective inhibition of COX-2.

10 For example, the compounds of the invention inhibit cellular and neoplastic transformation and metastatic tumour growth and hence are useful in the treatment of certain cancerous diseases, such as colonic cancer.

15 Compounds of the invention also prevent neuronal injury by inhibiting the generation of neuronal free radicals (and hence oxidative stress) and therefore are of use in the treatment of stroke; epilepsy; and epileptic seizures (including grand mal, petit mal, myoclonic epilepsy and partial seizures).

Compounds of the invention also inhibit prostanoid-induced smooth muscle contraction and hence are of use in the treatment of dysmenorrhoea and premature labour.

20 Compounds of the invention inhibit inflammatory processes and therefore are of use in the treatment of asthma, allergic rhinitis and respiratory distress syndrome; gastrointestinal conditions such as inflammatory bowel disease, Chron's disease, gastritis, irritable bowel syndrome and ulcerative colitis; and the inflammation in such diseases as vascular disease, migraine, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, sclerodoma, type I
25 diabetes, myasthenia gravis, multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Bechet's syndrome, polymyositis, gingivitis, conjunctivitis and myocardial ischemia.

30 Compounds of the invention are also useful in the treatment of ophthalmic diseases such as retinitis, retinopathies, uveitis and of acute injury to the eye tissue.

Compounds of the invention are also useful for the treatment of cognitive disorders such as dementia, particularly degenerative dementia (including senile dementia, Alzheimer's disease, Pick's disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease and Creutzfeldt-Jakob disease), and vascular dementia (including multi-infarct dementia), as well as dementia associated with intracranial space occupying lesions, trauma, infections and related conditions (including HIV infection), metabolism, toxins, anoxia and vitamin deficiency; and mild cognitive impairment associated with ageing, particularly Age Associated Memory Impairment.

10 According to a further aspect of the invention, we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in human or veterinary medicine.

15 According to another aspect of the invention, we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in the treatment of a condition which is mediated by selective inhibition of COX-2.

20 According to a further aspect of the invention, we provide a method of treating a human or animal subject suffering from a condition which is mediated by selective inhibition of COX-2 which comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative.

According to a further aspect of the invention, we provide a method of treating a human or animal subject suffering from an inflammatory disorder, which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

25 According to another aspect of the invention, we provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a therapeutic agent for the treatment of a condition which is mediated by selective inhibition of COX-2.

30 According to another aspect of the invention, we provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a therapeutic agent for the treatment of an inflammatory disorder.

It is to be understood that reference to treatment includes both treatment of established symptoms and prophylactic treatment, unless explicitly stated otherwise.

It will be appreciated that the compounds of the invention may advantageously be used in conjunction with one or more other therapeutic agents. Examples of suitable agents for adjunctive therapy include pain relievers such as a glycine antagonist, a sodium channel inhibitor (e.g. lamotrigine), a substance P antagonist (e.g. an NK₁ antagonist), acetaminophen or phenacetin; a matrix metalloproteinase inhibitor; a nitric oxide synthase (NOS) inhibitor (e.g. an iNOS or an nNOS inhibitor); an inhibitor of the release, or action, of tumour necrosis factor α ; an antibody therapy (e.g. a monoclonal antibody therapy); a stimulant, including caffeine; an H₂-antagonist, such as ranitidine; a proton pump inhibitor, such as omeprazole; an antacid, such as aluminium or magnesium hydroxide; an antifatulent, such as simethicone; a decongestant, such as phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, oxymetazoline, epinephrine, naphazoline, xylometazoline, propylhexedrine, or levo-desoxyephedrine; an antitussive, such as codeine, hydrocodone, camiphen, carbetapentane, or dexamethorphan; a diuretic; or a sedating or non-sedating antihistamine. It is to be understood that the present invention covers the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in combination with one or more other therapeutic agents.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives are conveniently administered in the form of pharmaceutical compositions. Thus, in another aspect of the invention, we provide a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adapted for use in human or veterinary medicine. Such compositions may conveniently be presented for use in conventional manner in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may be formulated for administration in any suitable manner. They may, for example, be formulated for topical administration or administration by inhalation or, more preferably, for oral, transdermal or parenteral administration. The pharmaceutical composition may be in a form such that it can effect controlled

release of the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives.

5 For oral administration, the pharmaceutical composition may take the form of, for example, tablets (including sub-lingual tablets), capsules, powders, solutions, syrups or suspensions prepared by conventional means with acceptable excipients.

For transdermal administration, the pharmaceutical composition may be given in the form of a transdermal patch, such as a transdermal iontophoretic patch.

10 For parenteral administration, the pharmaceutical composition may be given as an injection or a continuous infusion (e.g. intravenously, intravascularly or subcutaneously). The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. For administration by injection these may take the form of a unit dose presentation or
15 as a multidose presentation preferably with an added preservative.

Alternatively for parenteral administration the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle.

20 The compounds of the invention may also be formulated as a depot preparation. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

25 As stated above, the compounds of the invention may also be used in combination with other therapeutic agents. The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a further therapeutic agent.

30 The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations

comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

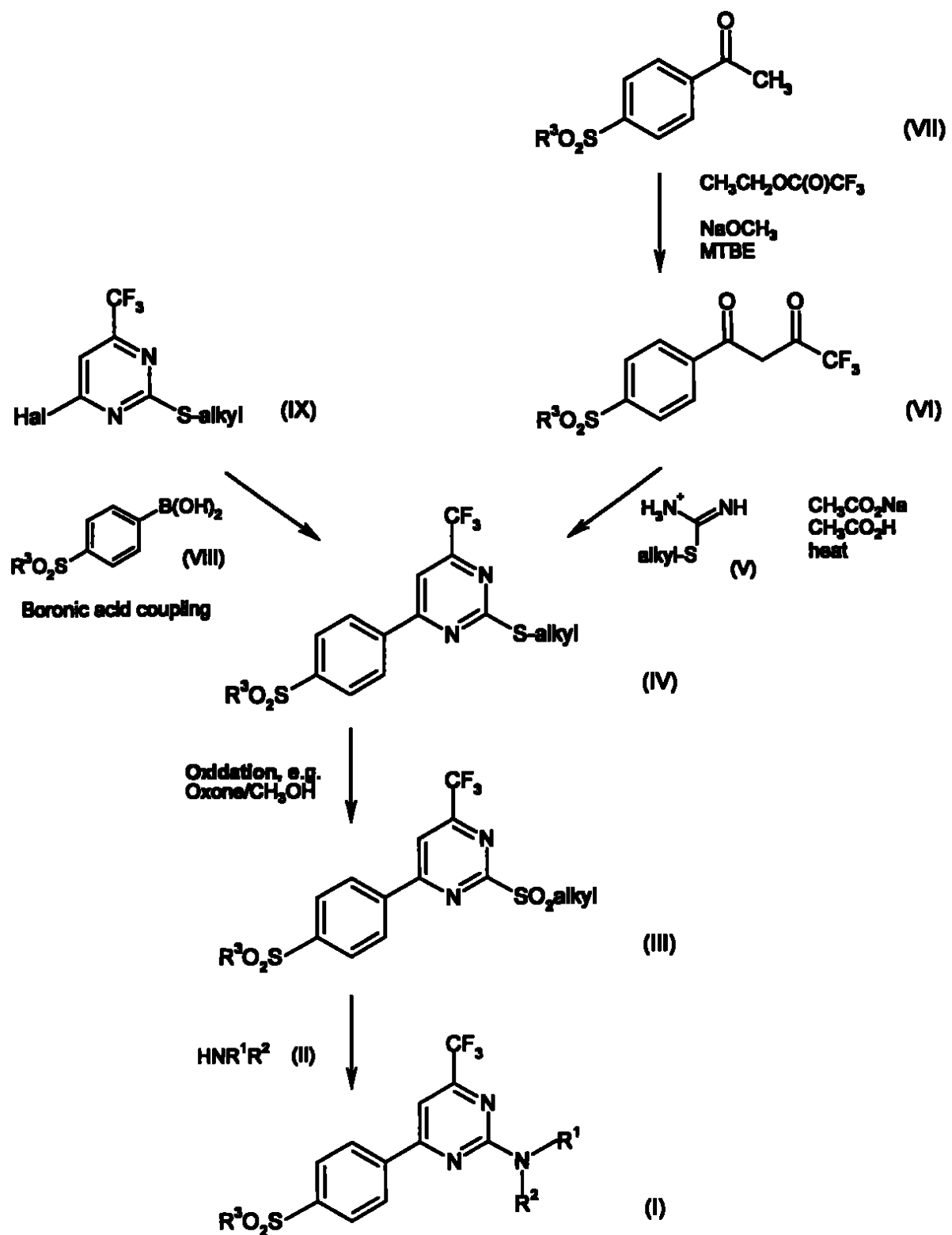
When a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

A proposed daily dosage of a compound of formula (I) for the treatment of man is 0.01mg/kg to 500mg/kg, such as 0.05mg/kg to 100mg/kg, e.g. 0.1mg/kg to 50mg/kg, which may be conveniently administered in 1 to 4 doses. The precise dose employed will depend on the age and condition of the patient and on the route of administration. Thus, for example, a daily dose of 0.25mg/kg to 10mg/kg may be suitable for systemic administration.

Compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof may be prepared by any method known in the art for the preparation of compounds of analogous structure.

Suitable methods for the preparation of compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof follow. In Scheme 1, R¹ to R³ are as defined in formula (I) above unless otherwise stated; Hal is a halogen, such as Cl or Br; MTBE is methyl t-butyl ether; and alkyl is a straight or branched chain alkyl group, for example a methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl or t-butyl group.

Scheme 1



Referring to Scheme 1, the treatment of compounds of formula (III) with an amine of formula (II) is conveniently carried out in a solvent, such as nitrile (e.g. methyl nitrile) and at elevated temperature (e.g. from about 50°C to reflux). An excess of the amine may be used in place of the solvent.

- 5 Conveniently, the boronic acid coupling shown in Scheme 1 is carried out in a solvent, such as an ether (e.g. 1,2-dimethoxyethane); in the presence of a base, such as an inorganic base (e.g. sodium carbonate); and employing a palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0).

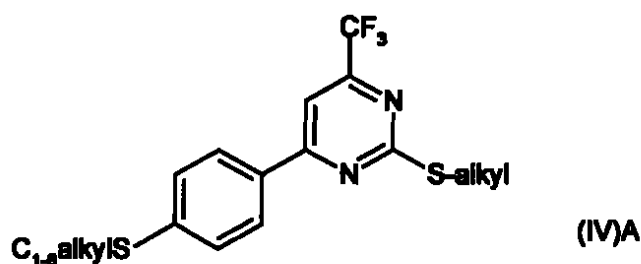
- 10 Conveniently the oxidation shown in Scheme 1 is effected using a monopersulfate compound, such as potassium peroxy monosulfate (known as Oxone™) and the reaction is carried out in a solvent, such as an aqueous alcohol, (e.g. aqueous methanol), and at between -78°C and ambient temperature.

- 15 Referring to Scheme 1, the cyclisation of diones of formula (VI) to give the corresponding pyrimidines of formula (IV) is conveniently carried out employing a thioronium salt such as a 2-methyl-2-thiopseudourea sulfate and under reflux.

- 20 It will be appreciated by those skilled in the art that certain of the procedures described in Scheme 1 for the preparation of compounds of formula (I) or intermediates thereto may not be applicable to some of the possible substituents.

It will be further appreciated by those skilled in the art that it may be necessary or desirable to carry out the transformations described in Scheme 1 in a different order from that described, or to modify one or more of the transformations, to provide the desired compound of formula (I).

- 25 In one variation of Scheme 1, compounds of formula (III) wherein R³ is C₁₋₈alkyl may be prepared by oxidising a disulphide of formula (IV)A:



under oxidation conditions described hereinabove. Disulphides of formula (IV)A may be prepared according to the general procedures of Scheme 1 by employing sulphide derivatives in place of the corresponding alkylsulphonyl compounds of formulae (VII) and (VIII).

5 It will be appreciated by those skilled in the art that compounds of formula (I) may be prepared by interconversion, utilising other compounds of formula (I) as precursors. Suitable interconversions, such as alkylations, are well known to those skilled in the art and are described in many standard organic chemistry texts, such as 'Advanced Organic Chemistry' by Jerry March, fourth edition
10 (Wiley, 1992), incorporated herein by reference. For example, compounds of formula (I) wherein R^1 or R^2 is C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{0-6} alkyl or C_{4-12} bridged cycloalkane may be prepared by alkylating the corresponding compound of formula (I) wherein R^1 is H.

15 Acylation of compounds of formula (I) wherein R^3 is NH_2 to provide corresponding acylated benzenesulphonamide derivatives may be carried out by conventional means, for example by employing conventional acylating agents such as those described in 'Advanced Organic Chemistry', pp 417-424.

20 As will be appreciated by those skilled in the art it may be necessary or desirable at any stage in the synthesis of compounds of formula (I) to protect one or more sensitive groups in the molecule so as to prevent undesirable side reactions. The protecting groups used in the preparation of compounds of formula (I) may be used in conventional manner. See, for example, those described in 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Green and Peter G M Wuts, second edition, (John Wiley and Sons, 1991), incorporated herein by
25 reference, which also describes methods for the removal of such groups.

Amines of formula (II) are either known compounds or may be prepared by literature methods, such as those described in 'Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations' by Richard Larock (VCH, 1989), incorporated herein by reference.

30 Thioronium salts of formula (V) are either known compounds or may be prepared by literature methods, such as those described in A H Owens *et al*, Eur J Med Chem, 1988, 23(3), 295-300, incorporated herein by reference

Acetophenones of formula (VII) are either known compounds or may be prepared by conventional chemistry.

5 Boronic acids of formula (VIII) or derivatives thereof are either known compounds or may be prepared by literature methods, such as those described in EPA publication No. 533268; or R Miyaura *et al*, J Org Chem, 1995, 60, 7508-7510; each incorporated herein by reference.

10 4-Halo-6-trifluoromethylpyrimidines of formula (IX) are either known compounds or may be prepared by literature methods, such as those described in Japanese Patent no. 42014952 (Chem Abs ref CAN 68:105224), incorporated herein by reference.

Certain intermediates described above are novel compounds, and it is to be understood that all novel intermediates herein form further aspects of the present invention. Compounds of formulae (III) and (IV) are key intermediates and represent a particular aspect of the present invention.

15 Conveniently, compounds of the invention are isolated following work-up in the form of the free base. Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention may be prepared using conventional means.

Solvates (e.g. hydrates) of a compound of the invention may be formed during the work-up procedure of one of the aforementioned process steps.

20 The Intermediates and Examples that follow illustrate the invention but do not limit the invention in any way. All temperatures are in °C. Flash column chromatography was carried out using Merck 9385 silica. Solid Phase Extraction (SPE) chromatography was carried out using Varian Mega Bond Elut (Si) cartridges (Anachem) under 15mmHg vacuum with stepped gradient
25 elution. Thin layer chromatography (Tlc) was carried out on silica plates. In addition to those already defined, the following abbreviations are used: Me, methyl; Ac, acyl; DMSO, dimethylsulphoxide; TFA, trifluoroacetic acid; DME, dimethoxyethane; THF, tetrahydrofuran; DCM, dichloromethane; and MTBE, methyl t-butyl ether.

Intermediate 14,4,4-Trifluoro-1-[4-(methylthio)phenyl]butane-1,3-dione

To a solution of ethyl trifluoroacetate (7.95ml, 1.1eq) in MTBE (125ml) was added dropwise 25% sodium methoxide in methanol (16ml, 1.2eq). 4-Methylthioacetophenone (Aldrich, 10g, 0.06mol) was added portionwise and the mixture stirred at ambient temperature overnight. 2N Hydrochloric acid (40ml) was added cautiously and the organic phase separated, washed with brine and dried (Na₂SO₄) to give an orange solid. The orange solid was recrystallised from hot isopropanol to give the title compound as a yellow crystalline solid (11.25g, 71%).

MH- 261

Intermediate 22-(Methylthio)-4-[4-(methylthio)phenyl]-6-(trifluoromethyl) pyrimidine

To a mixture of 4,4,4-trifluoro-1-[4-(methylthio)phenyl]butane-1,3-dione (5g) and 2-methyl-2-thiopseudourea sulfate (5.1g, 0.98eq) in acetic acid (100ml) was added sodium acetate (3g, 2eq) and heated under reflux for 8h. The mixture was concentrated *in vacuo* and water (100ml) added to give a solid, which was isolated by filtration to give the title compound as a yellow solid (5.8g, quantitative).

MH+ 317

Intermediate 32-(Methylthio)-4-[4-(methylthio)phenyl]-6-(trifluoromethyl) pyrimidine

A mixture of 4-chloro-2-methylthio-6-(trifluoromethyl)pyrimidine (ButtPark Ltd, 2.86g, 14.55mmol), 4-(methylthio)phenylboronic acid (Aldrich, 2.83g, 1.1eq), tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (0.2g) and sodium carbonate (4.04g, 2.6eq) in DME (200ml) and water (100ml) was heated under reflux with stirring under N₂ for 24h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resultant mixture partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, washed with water, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to a purple solid. Purification by flash column chromatography with cyclohexane:ethyl acetate as (6:1) as eluant gave the title compound as a yellow crystalline solid (3.86g, 84%).

MH+ 317

TLC SiO₂ cyclohexane:ethyl acetate (3:1) R_f 0.75 uv₂₅₄

Intermediate 4**2-(Methylsulfonyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrimidine**

5 To a solution of 2-(methylthio)-4-[4-(methylthio)phenyl]-6-(trifluoromethyl)
pyrimidine (5.78g) in MeOH (500ml) was added a solution of OXONE™ (Aldrich,
58.23g, 5eq) in water (200ml). The mixture was stirred at ambient temperature
overnight, concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between water and
ethyl acetate (2 x 100ml). The combined organic phases were dried and
concentrated *in vacuo* to an off-white solid which was triturated with hot
10 isopropanol to give the title compound as a white solid (5.6g, 80%).

MH+ 381

Tlc SiO₂ Ethyl acetate:cyclohexane (1:1) R_f 0.45

Example 1**N-cyclopentyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-amine**

To a stirred solution of Intermediate 4 (0.50g, 1.31mmol) in MeCN (10ml) was added cyclopentylamine (0.34g) and the resultant solution heated under reflux for 18h. The cooled reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between 2N HCl and ethyl acetate. The organic phase was separated, washed with 2N HCl then water and concentrated *in vacuo* to a yellow oil. This oil was purified by SPE chromatography with cyclohexane:ethyl acetate (3:1) as eluant. Concentration *in vacuo* of the combined fractions containing pure product gave crystals which were isolated by filtration to give the title compound as a white crystalline solid (0.21g, 53%).

MH+ 386

Example 2**N-cyclohexyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-amine**

To a stirred solution of Intermediate 4 (0.50g, 1.31mmol) in MeCN (10ml) was added cyclohexylamine (0.50ml) and the resultant solution heated under reflux for 26h. The cooled reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between 2N HCl and ethyl acetate. The organic phase was separated, washed with 2N HCl then water and concentrated *in vacuo* to an off-white solid. This solid was crystallised from 5% AcOH/MeOH and dried *in vacuo* to give the title compound as a white solid (0.27g, 52%).

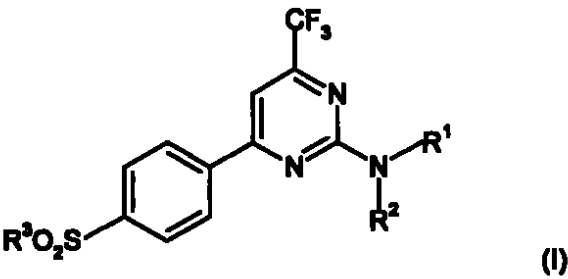
MH+ 400

131
128

The Examples of Table 1 were prepared in the manner described for Examples 1 and 2. Where desirable for clarity, the following symbols appear in Table 1:

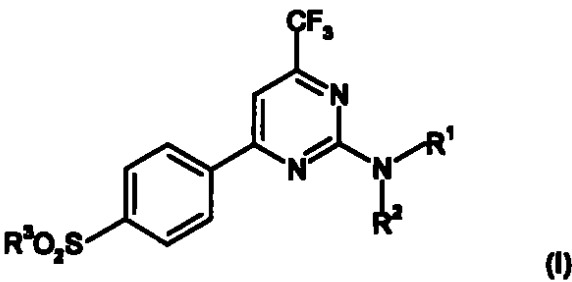
- an open bracket, (, is used to mark the bond between the substituent and the nitrogen atom to which it is attached; and
- an asterisk, * , denotes a chiral centre.

Table 1



Ex	R ¹	R ²	R ³	MS
3	ethyl	H	CH ₃	
4	n-propyl	H	CH ₃	MH+ 360
5	n-butyl	H	CH ₃	MH- 373
6	n-pentyl	H	CH ₃	MH+ 388
7	i-propyl	H	CH ₃	MH+ 360
8		H	CH ₃	MH+ 374
9		H	CH ₃	MH+ 374
10		H	CH ₃	MH+ 388
11		H	CH ₃	MH+ 388
12	cyclopropyl	H	CH ₃	MH- 357
13	cyclobutyl	H	CH ₃	MH- 370
14	cyclopentyl	H	CH ₃	MH+ 386

Table 1



Ex	R ¹	R ²	R ³	MS
15	cyclohexyl	H	CH ₃	MH+ 400
16	cycloheptyl	H	CH ₃	MH+ 414
17	cyclooctyl	H	CH ₃	MH+ 428
18		H	CH ₃	MH+ 400
19		H	CH ₃	MH+ 414
20		H	CH ₃	MH+ 428
21		H	CH ₃	MH+ 412
22		H	CH ₃	MH+ 412
23		H	CH ₃	MH+ 452
24	cyclopentylcyclohexyl	methyl	CH ₃	MH+ 414
25	cyclopentyl	cyclopentyl	CH ₃	MH+ 454

Biological Data

Inhibitory activity against human COX-1 and COX-2 was assessed in COS cells which had been stably transfected with cDNA for human COX-1 and human COX-2. 24 Hours prior to experiment, COS cells were transferred from the 175cm² flasks in which they were grown, onto 24-well cell culture plates using the following procedure. The incubation medium (Dulbecco's modified eagles medium (DMEM) supplemented with heat-inactivated foetal calf serum (10%v/v), penicillin (100 IU/ml), streptomycin (100µg/ml) and geneticin (600µg/ml)) was removed from a flask of confluent cells (1 flask at confluency contains approximately 1x10⁷ cells). 10ml of phosphate buffered saline (PBS) was added to the flask to wash the cells. Having discarded the PBS, cells were then rinsed in 10ml trypsin for 20 seconds, after which the trypsin was removed and the flask placed in an incubator (37°) for 1-2 minutes until cells became detached from the flask. The flask was then removed from the incubator and cells resuspended in 10ml of fresh incubation medium. The contents of the flask was transferred to a 250ml sterile container and the volume of incubation medium subsequently made up to 100ml. 1ml cell suspension was pipetted into each well of 4x24-well cell culture plates. The plates were then placed in an incubator (37°C, 95% air/5% CO₂) overnight. If more than 1 flask of cells were required, the cells from the individual flasks were combined before being dispensed into the 24-well plates.

Following the overnight incubation, the incubation medium was completely removed from the 24-well cell culture plates and replaced with 250µl fresh DMEM (37°C). The test compounds were made up to 250x the required test concentration in DMSO and were added to the wells in a volume of 1µl. Plates were then mixed gently by swirling and then placed in an incubator for 1 hour (37°C, 95% air/5% CO₂). Following the incubation period, 10µl of arachidonic acid (750µM) was added to each well to give a final arachidonic acid concentration of 30µM. Plates were then incubated for a further 15 minutes, after which the incubation medium was removed from each well of the plates and stored at -20°C, prior to determination of prostaglandin E₂ (PGE₂) levels using enzyme immunoassay. The inhibitory potency of the test compound was expressed as an IC₅₀ value, which is defined as the concentration of the compound required to inhibit the PGE₂ release from the cells by 50%. The

selectivity ratio of inhibition of COX-1 versus COX-2 was calculated by comparing respective IC_{50} values.

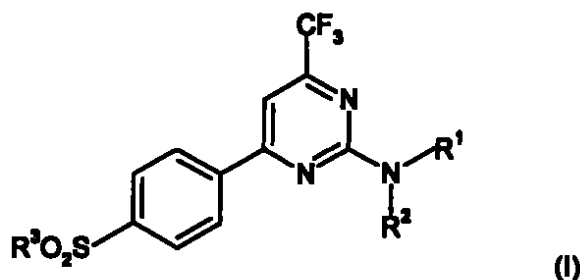
The following IC_{50} values for inhibition of COX-2 and COX-1 were obtained for compounds of the invention:

Example No.	COX-2: IC_{50} (nM)	COX-1: IC_{50} (nM)
1	0.1	>24,550
2	0.5	>58,400

- 5 The application of which this description and these claims form a part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any novel feature or combination of features relating to the invention described herein. They may take the form of product, process or use claims and may include, by way of
- 10 example and without limitation, the claims that follow.

CLAIMS**Claim 1**

Compounds of formula (I)



5 and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in which:

R^1 and R^2 are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl/ C_{0-6} alkyl or C_{4-12} bridged cycloalkane; and
 R^3 is C_{1-6} alkyl or NH_2 .

Claim 2

10 Compounds as claimed in claim 1 wherein R^1 is H.

Claim 3

Compounds as claimed in claim 1 or 2 wherein R^2 is C_{3-10} cycloalkyl/ C_{0-6} alkyl, such as C_{3-10} cycloalkyl (e.g. cyclopentyl or cyclohexyl).

Claim 4

15 Compounds as claimed in any of claims 1 to 3 wherein R^2 is C_{1-6} alkyl, such as straight chain C_{1-6} alkyl, (e.g. n-propyl, n-butyl or n-pentyl).

Claim 5

Compounds as claimed in any of claims 1 to 4 wherein R^3 is C_{1-6} alkyl, such as C_{1-3} alkyl (e.g. methyl).

20 **Claim 6**

Compounds as claimed in any of claims 1 to 5 wherein R^1 is H; R^2 is C_{3-10} cycloalkyl/ C_{0-6} alkyl, such as C_{3-10} cycloalkyl (e.g. cyclopentyl or cyclohexyl); and R^3 is C_{1-6} alkyl, such as C_{1-3} alkyl (e.g. methyl).

Claim 7

Compounds as claimed in any of claims 1 to 5 wherein R¹ is H; R² is C₁₋₆alkyl, such as straight chain C₁₋₆alkyl, (e.g. n-propyl, n-butyl or n-pentyl); and R³ is C₁₋₆alkyl, such as C₁₋₃alkyl (e.g. methyl).

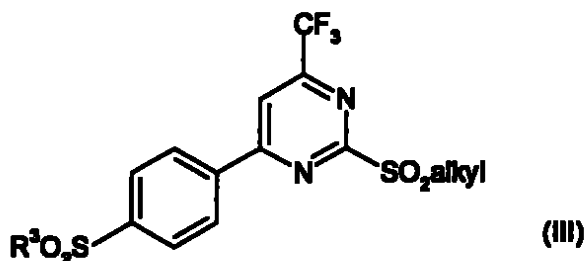
5 Claim 8

N-cyclopentyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-amine;
N-cyclohexyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-amine;
and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

Claim 9

10 A process for the preparation of compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof as defined in any one of claims 1 to 8, which comprises:

(A), reacting an amine HNR¹R² or a protected derivative thereof with a compound of formula (III)



or a protected derivative thereof; or

(B), interconversion of a compound of formula (I) into another compound of formula (I); or

(C), deprotecting a protected derivative of compound of formula (I); and

20 optionally converting compounds of formula (I) prepared by any one of processes (A) to (C) into pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

Claim 10

A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as defined in any one of claims 1

to 8 in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.

Claim 11

- 5 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as defined in any one of claims 1 to 8 for use in human or veterinary medicine.

Claim 12

A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as defined in any one of claims 1 to 8 for use in the treatment of a condition which is mediated by selective inhibition of COX-2.

10 Claim 13

A method of treating a human or animal subject suffering from a condition which is mediated by selective inhibition of COX-2 which comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative as defined in any one of claims 1 to 8.

15 Claim 14

A method of treating a human or animal subject suffering from an inflammatory disorder, which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as defined in any one of claims 1 to 8.

20 Claim 15

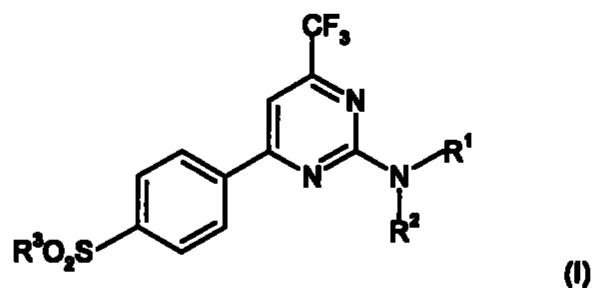
The use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as defined in any one of claims 1 to 8 for the manufacture of a therapeutic agent for the treatment of a condition which is mediated by selective inhibition of COX-2.

25 Claim 16

The use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as defined in any one of claims 1 to 8 for the manufacture of a therapeutic agent for the treatment of an inflammatory disorder.

Abstract

The invention provides the compounds of formula (I)



and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in which:

- 5 R^1 and R^2 are independently selected from H, C_{1-8} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{0-8} alkyl or C_{4-12} bridged cycloalkane; and
 R^3 is C_{1-8} alkyl or NH_2 .

Compounds of formula (I) are potent and selective inhibitors of COX-2 and are of
use in the treatment of the pain, fever, inflammation of a variety of conditions
10 and diseases.

135

132

69
136**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA2020
Bogotá, D.C.

133

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-90138
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0850
	Folios	001

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

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 MAR. 2001

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

202027/202022

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