

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GLAXO GROUP LIMITED sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Inglaterra ✓
No. de Identificación _____
Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA ✓
País de Domicilio Reino Unido
Departamento o Estado Middlesex
Dirección Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ✓
ONN, Reino Unido
Ciudad Greenford Teléfono 44 208 9668234

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA ✓
Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia
Ciudad Bogotá D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) (1) Richard Howard Green, (2) Charles David Hartley, (3) Alan Naylor, (4) Jeremy John Payne y (5) Neil Anthony Pegg ✓
Identificación (1) 18 Parkside Drive, Watford, WD17 3AT, Gran Bretaña; (2), (3), (4) y (5)
Dirección c/o Glaxo Wellcome plc, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertordshire, SG1
2NY, Gran Bretaña
Ciudad Watford y Stevenage Teléfono 44 208 9668234

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "DERIVADOS DE PIRIMIDINA" ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIÓNISTA ☒

(33) País GB (32) Fecha 26-11-99 (31) No. Solicitud 9927844.2

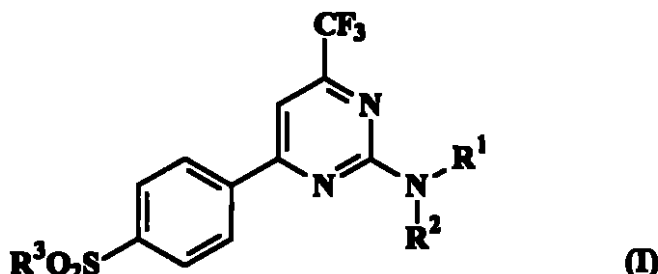
Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

26 MAYO 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A.61K31/136, 31/505, 31/118

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención 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} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{3-6} , cicloalquil C_{3-10} , alquil C_{6-6} o cicloalcano con puentes C_{4-12} ; y
 R^3 es alquilo C_{1-6} o NH_2 .

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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 13.957 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE

JOSE ANTONIO LOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

NIT : 800176089

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : C3890138
Fecha (MCD): 2000-11-08 16:38:18
Tramite : C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2383 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 46

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69,522
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3101402	9,246,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



✓

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.**

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.**
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.**

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED CAMACHO y/o ALFONSO LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



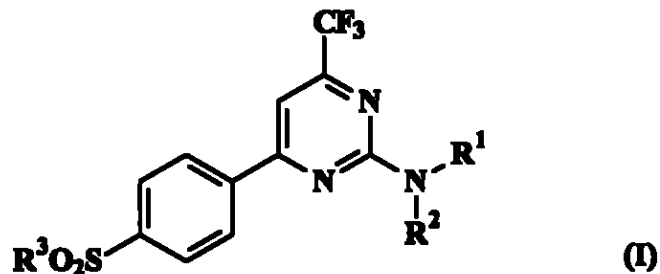
JOSE ANTONIO LLORED

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La Invención proporciona los compuestos de fórmula (I)



y derivados del mismo farmacéuticamente aceptables, en los cuales:

R¹ y R² se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₃₋₆, 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.

DERIVADOS DE PIRIMIDINA

Campo de la Invención

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

10

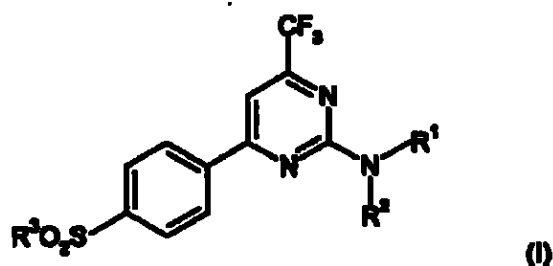
Antecedentes de la Invención

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

inducible, COX-2, se cree es ampliamente responsable de los efectos patológicos de las prostaglandinas en donde ocurre la rápida 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.

Descripción de la invención

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 , alquenilo de C_2-6 , alquinilo de C_3-6 , cicloalquil C_3-10 alquilo C_0-6 o cicloalcano con puentes C_4-12 ; y

5 R^3 es alquilo C_1-6 o NH_2 .

Por derivado farmacéuticamente aceptable, se sugiere cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster o amida o sal o solvato de tal éster o
10 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.

15

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
20 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
25 acilados, son de interés especial.

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.

5

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
10 derivados farmacéuticamente aceptables de fórmula (I), o ambos.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales referidas anteriormente, serán las sales
15 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.

20 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,
25 formadas de la adición de bases de metal alcali, tal

como hidróxidos de metal álcali, por ejemplo, sales de sodio.

El término halógeno se usa para representar
5 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
10 metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo.

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

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

En otro aspecto de la invención, R^2 es cicloalquil C_{3-10} alquilo C_{0-6} , tal como cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo).

25

En otro aspecto de la invención, R^2 es cicloalquilmetilo C_{3-10} , tal como cicloalquilmetilo C_{4-6} (por ejemplo ciclobutilmetilo).

5 En otro aspecto de la invención, R^2 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-6} de cadena lineal o recta (por ejemplo, n-propilo, n-butilo o n-pentilo).

10 En otro aspecto de la invención, R^2 es un alquilo C_{3-6} de cadena ramificada, tal como s-butilo o t-butilo (por ejemplo, s-butilo).

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

Se entenderá que la invención cubre todas las combinaciones de aspectos particulares de la invención, como se describe aquí anteriormente.

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} (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} 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).

10

Dentro de la invención, se proporciona otro grupo de compuestos de fórmula (I) (grupo C) en donde: R^1 es H; R^2 es cicloalquilmetilo C_{3-10} , tal como cicloalquilmetilo C_{4-6} (por ejemplo, ciclobutilmetilo); y R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo).

Dentro de la invención, se proporciona otro grupo de compuestos de fórmula (I) (grupo D) en donde: R^1 es H; R^2 es alquilo C_{3-6} , ramificado tal como s-butilo o t-butilo (por ejemplo t-butilo); y R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo).

Dentro de la invención se proporciona otro grupo de compuestos de fórmula (I) (grupo E), en

25

donde: R¹ y R² son independientemente seleccionados de H, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₁₀alquiloC₀₋₆ o cicloalcano de puente C₄₋₁₂; y R³ es alquiloC₁₋₆ o NH₂.

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

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

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

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

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

15 y derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables.

 Los compuestos de la invención son 20 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 25 selectiva, 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 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 la depresión común; dolor de cuello y espalda baja; dolor de cabeza; dolor de dientes; dislocaciones y torceduras; miositis; dolor simpatéticamente mantenido; 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, 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 empleados para el tratamiento del dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático pueden desarrollar el siguiente daño neuronal y el dolor resultante

puede persistir por meses o años, aún después de que el daño original ha sanado. El daño neuronal puede ocurrir en los nervios periféricos, espina dorsal, espina cordal o ciertas regiones en el cerebro. Los

5 síndromes de dolor neuropático son tradicionalmente clasificados de conformidad con el padecimiento o evento que se ha precipitado. Los síndromes del dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; esciática; dolor de la espalda baja no especificado;

10 dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia; tal como neuralgia post-herpética y neuralgia trigeminal; y dolor resultante de trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas.

15 Estas condiciones son difíciles de tratar y aunque se conocen varios fármacos que tienen eficacia limitada, el control completo del dolor rara vez se alcanza. Los síntomas de dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y son a menudo, descritos como

20 proyecciones espontáneas y dolor lancinante, o progresivo. Dolor candente además, existe el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tal como "alfileres y agujas" (parestiasias y disestesias), sensibilidad incrementada al toque

25 (hiperestesia), sensación de dolor después de la

estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o
térmica), sensibilidad incrementada al estímulo
dañino (termal, frío, hiperalgesia mecánica),
sensación de dolor continuo después de la
5 eliminación de la estimulación (hiperpatía) o una
ausencia de o déficit en las trayectorias sensorias
selectivas (hipoalgesia).

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 cáncer colónico y cáncer de
próstata. Los compuestos de la invención son también
empleados en la reducción del número de pólipos
20 colorectales adenomatosos y además, reducen el riesgo
de desarrollar cáncer de colon. Los compuestos de la
invención son también empleados en el tratamiento de
cáncer asociado con la sobre expresión de HER-2/neu,
en particular cáncer de mama.

Los compuestos de la invención también 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 .
5 tratamiento de apoplejías; epilepsias; y ataques .
epilépticos (incluyendo epilepsia gravior, epilepsia leve, epilepsia mioclónica y ataques parciales).

Los compuestos de la invención también
10 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.

Los compuestos de la invención son también
15 empleados en el tratamiento de padecimientos del hígado, tal como padecimiento inflamatorio del hígado, por ejemplo, hepatitis B viral crónica, hepatitis C viral crónica, daño alcohólico al hígado, cirrosis biliaria primaria, hepatitis
20 autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo al trasplante del hígado.

Los compuestos de la invención inhiben procesos inflamatorios y por lo tanto, son de uso en
25 el tratamiento del asma, rinitis alérgica y síndrome

de angustia respiratoria; condiciones
gastrointestinales tales como padecimiento
inflamatorio del intestino, mal de Crohn, gastritis,
síndrome del intestino irritable y colitis
5 ulcerativa; y la inflamación en tales padecimientos
como padecimientos vasculares, migraña, periarteritis
nodosa, tiroiditis, anemia aplástica, mal de Hodgkin,
esclerodoma, diabetes tipo I, miastenia grave,
esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico,
10 síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis,
conjuntivitis e isquemia miocárdial.

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

Los compuestos de la invención son también
empleados para el tratamiento de alteraciones
20 cognitivas tal como demencia, particularmente
demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, mal
de Alzheimer, mal de Pick, corea Huntington, mal de
Parkinson y mal de Creutzfeld-Jakob), y demencia
vascular (incluyendo demencia multi-infartos), así
25 como también demencia asociada con las lesiones que

ocupan el espacio intercraneal, trauma, infecciones y condiciones relacionadas (incluyendo infección de VIH), metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia de vitamina; y deterioro cognitivo medio asociado con el
5 envejecimiento, particularmente el Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad.

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

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

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

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
5 administración a dicho sujeto, de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con otro aspecto de la
10 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 condición la cual es mediada por COX-2.

15

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
20 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 un agonista 5HT₁, tal como un triptano (por ejemplo sumatriptano o naratriptano); un agonista de adenosina A₁; un ligando EP (por ejemplo un antagonista de EP₄); un modulador de NMDA, 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 NK₁); un acabinoide; acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de la 5-lipoxigenasa; un antagonista receptor del leucotrieno; un DMARD (por ejemplo metotrexato); gabapentina y compuestos relacionados; un antidepresivo típico (por ejemplo amitriptilina); un fármaco antiepiléptico estabilizante de la neurona; un inhibidor del consumo mono-aminérgico (por ejemplo venlafaxina); un inhibidor de las metaloproteinasas de matriz; un inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico (NOS), tal como un inhibidor iNOS o nNOS; un inhibidor de la

liberación, o acción del factor α de necrosis del tumor; una terapia anticuerpo, tal como una terapia anticuerpo monoclonal; un agente antiviral, tal como un inhibidor del nucleosido (por ejemplo lamivudina) 5 o un modulador del sistema inmune (por ejemplo interferona); un analgésico opioide; un anestésico local; un estimulante, incluyendo cafeína; un antagonista de H_2 (por ejemplo ranitidina); un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo 10 omeprazol); un antiácido (por ejemplo hidróxido de aluminio o magnesio; un antiflatulento (por ejemplo simeticona); un descongestionante (por ejemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, 15 xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina); un antitosivo (por ejemplo, codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano o dextrametorfano); un diurético; o una antihistamina sedante o no sedante. Se entenderá que la presente 20 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 25 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 (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 excipientes fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden ser formulados por administración en cualquier manera 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 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, tabletas (incluyendo tabletas sublinguales),

cápsulas, polvos, soluciones, jarabes o suspensiones, preparadas por medios convencionales con excipientes aceptables.

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

10 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
15 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
20 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.

 Alternativamente, para la administración
25 parenteral, el ingrediente activo puede ser en forma

de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado.

Los compuestos de la invención pueden
5 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
10 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
15 escasamente soluble.

Como se declaró anteriormente, los
compuestos de la invención pueden también ser usados
en combinación con otros agentes terapéuticos. La
20 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
5 combinación como se define anteriormente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden ser administrados ya sea secuencialmente o
10 simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

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

Una dosificación diaria propuesta de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del hombre es 0.001 mg/kg hasta 500 mg/kg, tal como 0.05
25 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 edad y la condición del paciente y de la vía de administración. Así, por ejemplo, una dosis diaria de 5 0.25 mg/kg a 10 mg/kg puede ser adecuada para la administración sistémica.

Los compuestos de fórmula (I) y los derivados del mismo farmacéuticamente aceptables 10 pueden ser preparados por cualquier método conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga.

Los métodos adecuados para la preparación de 15 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 fórmula (I) anterior, a menos que se declare de 20 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, s-butilo o t-butilo.

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 50°C a reflujo). Un exceso de la amina puede ser usado en lugar del solvente.

Alternativamente, el tratamiento de compuestos de fórmula (III) con una amina de fórmula (II) se lleva a cabo convenientemente en un solvente tal como amina terciaria (por ejemplo NMP), y entre temperatura elevada y ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente). El uso de, por ejemplo NMP como solvente, tiene la ventaja de que después de la terminación de la reacción, el compuesto deseado de fórmula (I) puede ser precipitado de la mezcla de reacción por la adición de agua, permitiendo el fácil aislamiento y purificación.

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);

29
y empleando un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0).

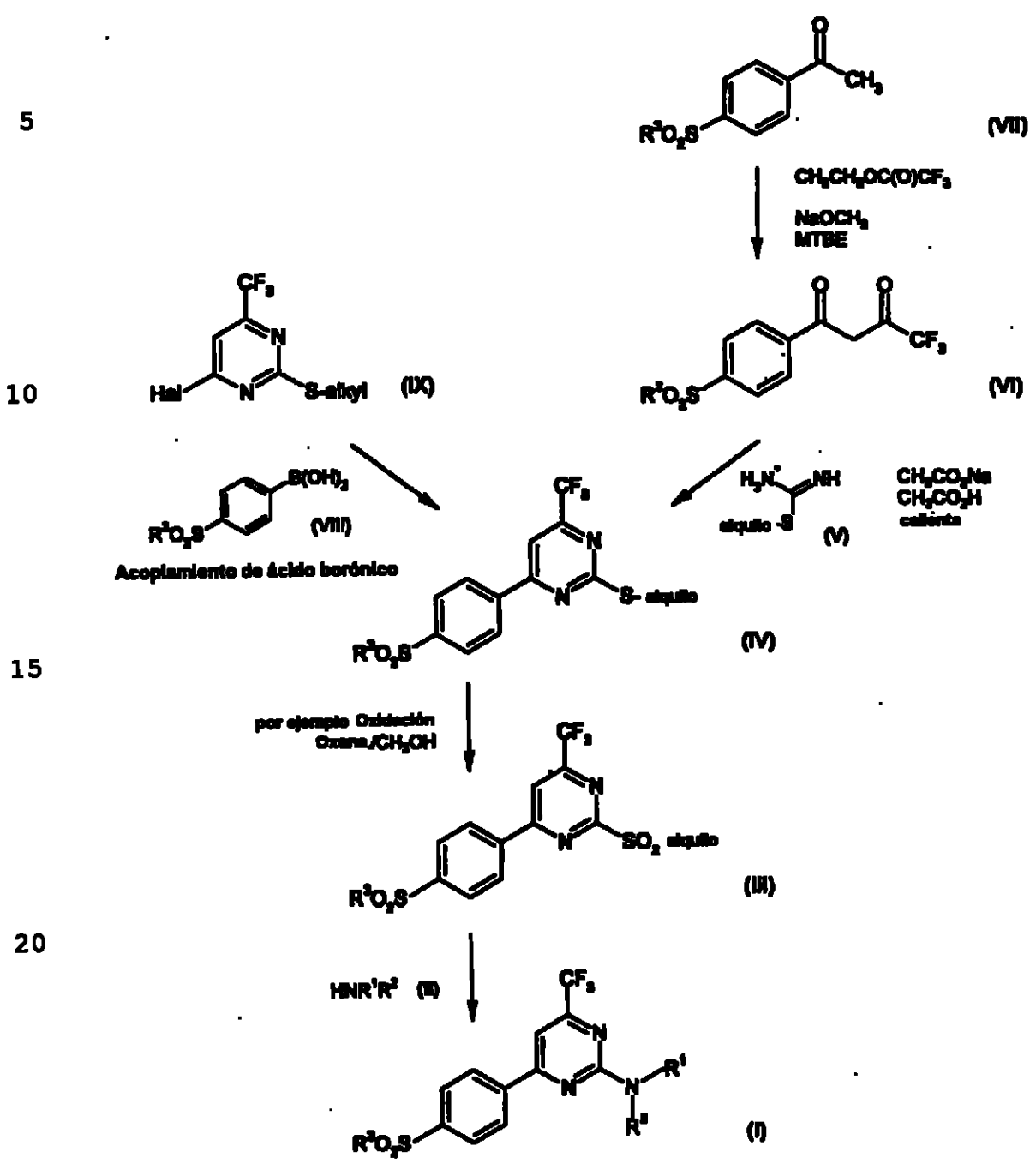
Convenientemente, la oxidación mostrada en el Esquema 1 se efectúa usando un compuesto monopersulfato, tal como peroximonosulfato de potasio (conocido como OxonaTM), y la reacción se lleva a cabo en un solvente, tal como un alcohol acuoso (por ejemplo, metanol acuoso), y entre -78°C y temperatura ambiente.

15

20

25

Esquema 1



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 la para la preparación de compuestos de fórmula (I) o intermediarios de estos, no pueden ser aplicables a algunos de los posibles substituyentes.

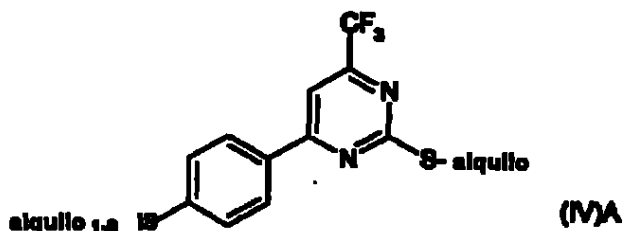
Se apreciará a demás, por aquellos expertos en la técnica, que puede ser necesario o deseable, llevar a cabo las transformaciones descritas en el Esquema 1 en un diferente orden de aquel descrito, o modificar una o más de las transformaciones para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

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), incorporada aquí para referencia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en donde R^1 o R^2 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-10} alquilo C_{0-6} o cicloalcano de puentes C_{4-12} , pueden ser preparados por la 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 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.

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 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

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 (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 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 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,

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.

5 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
10 aquí para referencia.

Ciertos intermediarios descritos anteriormente, son compuestos nuevos, y se entiende que todos los intermediarios nuevos aquí, forman
15 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.

20

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.

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.

Los intermediarios y los Ejemplos que a continuación ilustran la invención pero no la limitan el forma alguna. Todas las temperaturas están en °C. La cromatografía instantánea en columna se 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 15 mmHg de elución del gradiente de detención. La cromatografía de capa 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, dimetilsulfóxido; TFA, ácido trifluoroacético; DME, dimetoxietano; THF, tetrahidrofurano, DCM, diclorometano; NMP, N-metilpirrolidona; y MTBE, éter t-butilmetílico.

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 recrystalizó de
isopropanol caliente para dar el compuesto del titulo
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-(trifluorometil)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

columna instantánea con ciclohexano:acetato de etilo como (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-(Metilsulfonyl)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-6-
(trifluorometil)piridina

A una solución de 2-(metiltio)-4-[4-(metiltio)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (5.78
15 g) en MeOH (500 ml) se agregó a una solución de OXONETM (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 de vidió entre agua y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases
20 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 1N-ciclopentil-4-[4-metilsulfonil]fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

5 A una solución de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (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
10 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 aceite amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía
15 SPE con ciclohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente. La concentración *in vacuo* de las fracciones conteniendo producto puro dio cristales los cuales se aislaron por filtración para dar el compuesto del título como un sólido cristalino (0.21 g, al 53%).

20 MH+ 386

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

5 A una solución de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)piridina
(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
10 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
15 5% y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del
título como un sólido blanco (0.27 g, al 52%).
MH+ 400

20 Ejemplos 3 a 30

Los ejemplo 3 a 30, como se muestran en la
tabla 1 que sigue, 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:

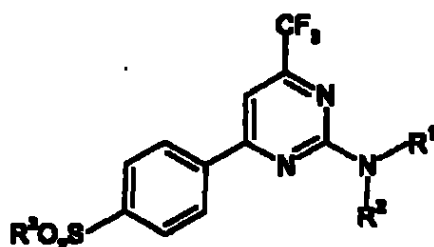
• un paréntesis abierto, (, es usado para marcar el
5 enlace entre el substituyente y el átomo de nitrógeno
al cual está unido.

• un asterisco *, denota un centro quiral.

10

Tabla 1

15



20

25

5

10

15

20

25

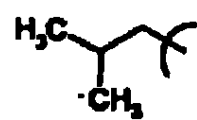
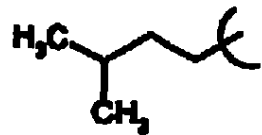
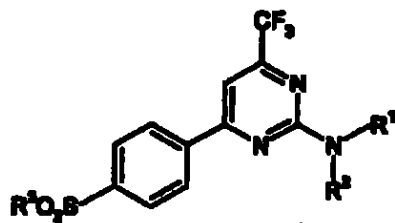
Ej	R ²	R ¹	R ³	MS
3	Etilo	H	CH ₃	MH+ Ref 1
4	n-propilo	H	CH ₃	MH- 360
5	n-butilo	H	CH ₃	MH+ 373
6	n-pentilo	H	CH ₃	MH+ 388
7	1-propilo	H	CH ₃	MH+ 360
8		H	CH ₃	MH+ 374
9		H	CH ₃	MH+ 374
10		H	CH ₃	MH+ 388
11		H	CH ₃	MH+ 388
12	Ciclopropilo	H	CH ₃	MH- 357
13	Ciclobutilo	H	CH ₃	MH- 370
14	Ciclopentilo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

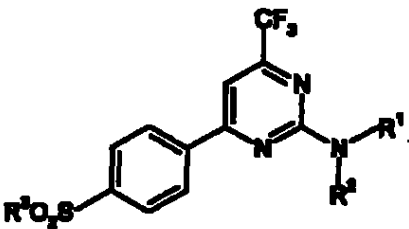
Tabla 1



(I)

5	Ej	R ²	R ¹	R ³	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
15	21		H	CH ₃	MH+ 412
	22		H	CH ₃	MH+ 412
20	23		H	CH ₃	MH+ 452
	24	Ciclopentil-ciclohexilo	Metilo	CH ₃	MH+ 414
	25	Ciclopentilo	Ciclopentilo	CH ₃	MH+ 454
25	26		metilo	CH ₃	MH+ ?

Tabla 1



(I)

Ej	R ²	R ¹	R ³	MS
27		H	CH ₃	MH+ ?
28		Ciclohexilo	CH ₃	MH+ ?
29		Etilo	CH ₃	MH+ ?
30		H	CH ₃	MH+ ?

15

Ref 1 Tlc SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo (2:1),
Rf 0.25

20 Ejemplo 8

N-isobutil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirirmidin-2-amina como se notó en la
Tabla 1 anterior, el Ejemplo 8 se preparó en la
manera descrita por los Ejemplos 1 y 2, que usan MeCN
como el solvente y se calienta la reacción bajo

reflujo. El compuesto del título también se preparó usando NMP como solvente, como sigue:

Una mezcla de 2-(metilsulfonil)-4-[4-
5 metilsulfonil]fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (1
g, 2.629 mmol) e isobutilamina (0.52 ml) en NMP (10
ml) se agitó a temperatura ambiente por 18 horas.
Entonces se agregó agua y lo precipitado resultante
se colectó por filtración y se secó (0.85 g). La
10 trituración del material con éter/ciclohexano dió el
compuesto del título como un sólido incoloro (0.62
g). MH+ 374.

Ejemplo 31

15

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

Una mezcla de 2-(metilsulfonil)-4-[4-
(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina
20 (0.5 g, 1.31 mmol) y (ciclobutilmetil)amina (0.24 g)
en NMP (5 ml) se agitó a temperatura ambiente por 18
horas. Se agregó entonces agua, y lo precipitado
resultante se colectó por filtración y secado, dando
el compuesto del título como un sólido crema (0.43
25 g).MH+ 384.

Ejemplo 32 - Tabletas

a)	Compuesto de la invención	5.0mg
	Lactosa	95.0mg
5	Celulosa microcristalina	90.0mg
	Polivinilpirrolidona	
	Reticulada	8.0mg
	Estearato de magnesio	<u>2.0mg</u>
	Peso de compresión	200.0mg

10

El compuesto de la invención, la celulosa microcristalina, lactosa y polivinilpirrolidona reticulada son tamizaron a través de un tamiz de 500
15 micrones y se combinaron en un mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de 250 micrones y se combinó con la mezcla activa. La mezcla se comprimió en tabletas usando perforaciones adecuadas.

20

25

b)	Compuesto de la invención	5.0mg
	Lactosa	165.0mg
	Fécula pregelatinizada	20.0mg
	Polivinilpirrolidona	
5	Reticulada	8.0mg
	Estearato de magnesio	<u>2.0mg</u>
	Peso de compresión	200.0mg

10 El compuesto de la invención, lactosa y fécula pregelatinizada, se mezclaron juntos y se granularon con agua. La mas húmeda se secó y se molió. El estearato de magnesio y la polivinilpirrolidona reticulada se tamizaron a través

15 de un tamiz de 250 micrones y se mezclaron con el gránulo. La mezcla resultante se comprimió usando perforaciones de tabletas adecuadas.

20 Ejemplo 33- Cápsulas

a)	Compuesto de la invención	5.0mg
	Lactosa	193.0mg
	Estearato de magnesio	<u>2.0mg</u>
25	Peso lleno	200.0mg

El compuesto de la invención y la fécula pregelatinizada se tamizaron a través de un tamiz de malla de 500 micrones, se mezclaron juntos y se lubricaron con estearato de magnesio (en mallas a través de un tamiz de 250 micrones). La mezcla se llenó en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

10	b)	Compuesto de la invención	5.0mg
		Lactosa	177.0mg
		Polivinilpirrolidona	8.0 mg
		Polivinilpirrolidona	
		Reticulada	8.0mg
15		Estearato de magnesio	<u>2.0mg</u>
		Peso lleno	200.0mg

El compuesto de la invención y la lactosa se mezclaron juntos y se granularon con una solución de polivinilpirrolidona. La masa húmeda se secó y se molió. El estearato de magnesio y la polivinilpirrolidona se tamizaron a través de un tamiz de 250 micrones y se mezclaron con los

gránulos. La mezcla resultante se llenó en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

5 Ejemplo 34 - Suspensión

	a)	Compuesto de la invención	5.0mg
		Hidroxipropilmetilcelulosa	45.0mg
10		Hidroxibenzoato de propilo	1.5mg
		Hidroxibenzoato de butilo	0.75mg
		Sacarina de sodio	5.0mg
		Solución de sorbitol	1.0mg
		Amortiguadores adecuados	cs
15		Saborizantes adecuados	cs
		Agua purificada para	10.0ml

La hidroxipropilmetilcelulosa se dispersó en
20 una porción de agua purificada caliente junto con los
hidroxibenzoatos y la solución se dejó enfriar a
temperatura ambiente. La sacarina, sabor a sodio y
solución de sorbitol se agregaron a la solución en
volumen. El compuesto de la invención se disolvió en
25 una porción de agua restante y se agregó a la

solución en volumen. Los amortiguadores adecuados pueden ser agregados para el control del pH en la región de estabilidad máxima. La solución se elabora hasta volumen, se filtra y se llena en contenedores 5 adecuados.

Ejemplo 35 - Formulación para inyección

10		% p/v
	Compuesto de la invención	1.00
	Agua para inyecciones B.P a	100.00

El cloruro de sodio puede ser agregado para 15 ajustar la tonicidad de la solución y el pH puede ser ajustado a aquel de estabilidad máxima y/o para facilitar la solución del compuesto de la invención usando ácido diluto o álcali o por la adición de sales amortiguadoras adecuadas. Los solubilizadores, 20 tales como cosolventes, pueden también ser agregados para facilitar la solución del compuesto de la invención. Los antioxidantes y sales quelantes de metales pueden también ser incluidas. La solución se clarifica, se elabora hasta un volumen final con agua

y el pH es remedido y ajustado si es necesario para proporcionar 10 mg/ml del compuesto de fórmula (I).

5 La solución puede ser envasada por
inyección, por ejemplo por el llenado y sellado en
ampolletas, frascos o jeringas. Las ampolletas,
frascos o jeringas pueden ser llenadas asépticamente
(por ejemplo, la solución puede ser esterilizada por
10 filtración y llenada en ampolletas estériles bajo
condiciones asépticas) y/o esterilizadas
terminalmente (por ejemplo, por el calentamiento en
una autoclave usando uno de los ciclos aceptables).
La solución puede empacarse bajo una atmósfera inerte
15 de nitrógeno.

Preferiblemente, la solución se llena en
ampolletas, se sella por fusión del vidrio y se
esteriliza terminalmente.

20

Las formulaciones estériles además, se
preparan de una manera similar conteniendo 0.5, 2.0 y
5% en p/v del compuesto de la invención, para
proporcionar respectivamente 5, 20 y 50 mg/ml del
25 compuesto de la invención.

Datos Biológicos**Ensayo Basado en la Célula**

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), estreptomicina (100 µg/ml) y geneticina (600 µg/ml)) se removió de un matraz de células confluentes (1 matraz a confluencia contiene aproximadamente 1×10^7 células). 5 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 5 ml de tripsina por 5 minutos en un incubador (37°C). El matraz se removió entonces del incubador, y se agregó 5 ml del medio de incubación fresco. 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 5 matraz de células se requieren, las células de los frascos individuales se combinan antes de ser depositadas en las placas de 24-pozos.

Después de la incubación durante la noche, 10 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 de prueba requerida en DMSO y se agregaron a las 15 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 agregó 10 µl de ácido araquidónico (750 µM) a cada 20 pozo, para dar una concentración final de ácido araquidónico de 30 µM. Las placas entonces se incubaron por unos 10 minutos adicionales, después de lo cual, el medio de incubación se removió de cada pozo de las placas y se almacenó a -20°C, previo a la 25 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.

Los siguientes valores IC₅₀ para la inhibición de COX-2 y COX-1 se obtuvieron a partir del ensayo a base de células para 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
8	2	>66,00

20

Ensayo Microsomal

La actividad inhibidora contra el h-COX2 microsomal, se valoró contra una preparación

microsomal de células SF9 infectadas con baculovirus. Una alícuota de la preparación microsomal se derritió lentamente en hielo y una dilución de 1/40,000 preparada de esta en el amortiguador de
5 ensayo (agua estéril, desgasificada con argón que contiene 100 mM de HEPES (pH 7.4), 10 mM de EDTA (pH 7.4), 1 mM de fenol, 1 mM de glutatona reducida, 20 mg/ml de gelatina y 0.001mM (Hematina). Una vez diluida la solución de la enzima, entonces se sonicó
10 por 5 segundos (sonicador Branson, 4 series, 1 cm punta) para asegurar una suspensión homogénea. 155 µl de la solución de la enzima se agregaron entonces a cada pozo de una placa microtituladora de 96 pozos que contiene ya sea 5 µl del compuesto de prueba
15 (concentración de prueba requerida 40x) o 5 µl de DMSO para controles. Las placas entonces se mezclaron e incubaron a temperatura ambiente por 1 hora. Después del periodo de incubación, se agregó 40 µl de 0.5 µM de ácido araquidónico a cada pozo, para dar
20 una concentración final de 0.1 µM. Las placas entonces se mezclaron e incubaron por exactamente 10 minutos (temperatura ambiente) antes de la adición de 25 µl de 1M HCl (ácido clorhídrico) a cada pozo para detener la reacción. 25 µl de NaOH 1M (hidróxido de
25 sodio), entonces se agregó a cada pozo para

neutralizar la solución antes de la determinación de los niveles de PEG2 por el inmunoensayo de la enzima (EIA).

5 Los siguientes valores IC₅₀ para la inhibición de CO-X2 y COX-1 se obtuvieron a partir del ensayo microsomal para los compuestos de la invención.

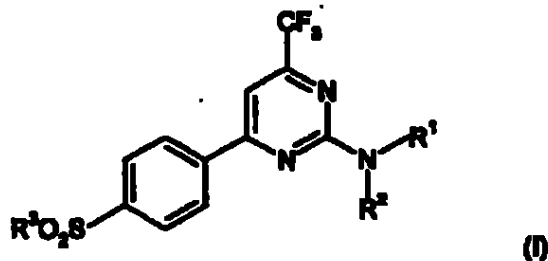
10

Ejemplo No.	COX-2:IC ₅₀ (nM)	COX-1:IC ₅₀ (nM)
8	12	>100,000
31	<1	>100,000

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

5



10 y derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables, caracterizados porque:

R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C_1-6 , alquenilo de C_2-6 , alquinilo de C_3-6 , cicloalquil C_3-10 alquilo C_0-6 o cicloalcano con puentes

15 C_4-12 ; y

R^3 es alquilo C_1-6 o NH_2 .

2. Compuestos como se reivindican en la
20 reivindicación 1, caracterizados porque R^1 es H.

3. Compuestos como se reivindican en la
reivindicación 1 o 2, caracterizados porque R^2 es
25 alquilo C_1-6 o cicloalquil C_3-10 alquilo C_0-6 .

4. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R^3 es alquilo C_{1-6} .

5

5. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R^1 es H; R^2 es alquilo C_{1-6} o cicloalquil C_3-10 alquilo C_{6-6} ; y R^3 es alquilo C_{1-6} .

10

6. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque R^1 es H; R^2 es cicloalquilmetilo C_3-10 o alquilo C_3-6 de cadena ramificada; y R^3 es alquilo C_{1-6} .

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

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

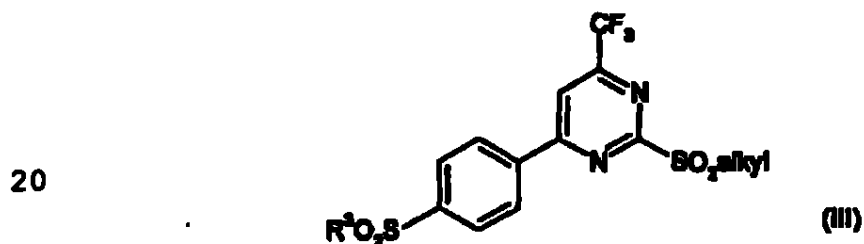
N-isobutil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

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

y derivados del mismo, farmacéuticamente
5 aceptables.

8. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y derivados del mismo
10 farmacéuticamente aceptables como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende:

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



o un derivado protegido del mismo; o

61

(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

5

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

10

9. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en una mezcla con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

20

10. Un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en medicina veterinaria o humana.

11. Un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento de una condición la cual es mediada por COX-2.

12. Un método de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece de una condición la cual es mediada por COX-2, caracterizado porque 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 7.

15

13. Un método de tratamiento de un sujeto animal o humano que padece de un padecimiento inflamatorio, caracterizado porque 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 7.

25

63

14. 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 7 para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una condición la cual es mediada por COX-2.

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 7 para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una alteración inflamatoria.

15

20

25



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



48
65

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-90138

Fecha: 27 de Noviembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de julio de 1992,
del folio 68007 al folio 68011 del
libro de Protocolo N° 224, obra el
documento N° 13957 conferido por
GLAXO GROUP LIMITED

domiciliado(a) en Greenford,
Middlesex - GRAN BRETAÑA

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o
ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO
LLOREDA.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

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