

50
57

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación : 01009023 00000002 Folios: 60
Fecha (AMD): 2001-03-11 15:25:09
Trámite : 002 PATENTES y 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.- Solicitud de Patente de Invención
para "DERIVADOS DE PIRIMIDINA" Clase A.61 .- Expediente
número 01-009.823.-

1. Me refiero a mi solicitud de fecha 9 de Febrero de 2001.
2. Anexos me permito presentar a usted copia autentica, debidamente certificada de la primera solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado respecto de la cual reclamo prioridad, a saber la solicitud Británica número 0003224.3 de 11 de Febrero de 2000, junto con su traducción simple 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
CODIGO 231

La
Oficina de
Patentes

Aaxo Group L.
0100 4823 61
58

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

Yo, el abajo firmante, un funcionario en ejercicio 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 los documentos que se presentaron originalmente en relación con la solicitud de patente identificada en la misma.

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 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: 19 Febrero 2001

Una Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria

62
59

La
Oficina de
Patentes

1/77

Acta de Patentes de 1977
(Regla 16)

**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)

La Oficina de Patentes

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Su referencia **GL/TC/PG3915**

2. Número de solicitud de patente **0003224.3**
(Esta parte la leed la oficina de patentes)

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) **473587003**

Si el solicitante es una corporación, proporcione el país/estado de su incorporación **GB**

4. Título de la invención **COMPUESTOS QUIMICOS**

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

7164510001

"Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual debe enviarse la correspondencia (deber de incluir el código postal)
**GLAXO WELLCOME PLC
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX
UB6 0NN, GB**

Número ADP de patentes (en caso de conocerlas)

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)

63
60

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	22
Reivindicación(es)	5
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)

11

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

Firma GRAHAM LANE 11 Febrero 2000

AGENTE PARA LOS SOLICITANTES

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para establecer contacto en el Reino Unido	CATE WEST 081-966 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.

65
82

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
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

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.

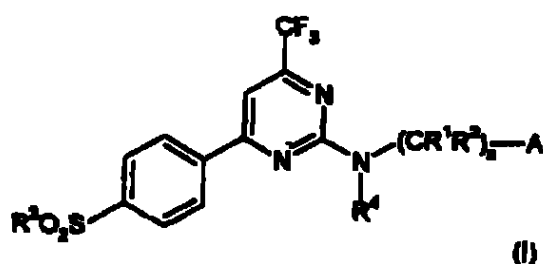
La enzima ciclooxigenasa (COX) ha sido
recientemente descubierta por existir en dos isoformas, COX-
1 y COX-2. La COX-1 corresponde a la enzima constitutiva
10 originalmente identificada, mientras la COX-2 es rápidamente
y fácilmente inducible por un número de agentes, incluyendo
mitógenos, endotoxinas,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

62/ 62

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 tanto inhibidores
5 potentes como selectivos de COX-2.

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

10



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

R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, o alquilo C_{1-6} ;

R^3 es alquilo C_{1-6} o NH_2 .

20 R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

A es un arilo de 5 o 6 elementos, o un arilo de 5 o 6 elementos sustituido por uno o más de R^5 ;

R^5 es halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por uno o

68
65

más de F, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ substituido por uno o más de F, SO₂NH₂ o SO₂alquiloC₁₋₆; y
n es 1 a 4.

5 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
10 de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o residuo del mismo.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica, que los compuestos de fórmula (I), pueden ser modificados para proporcionar derivados del mismo farmacéuticamente
15 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
20 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

69
66

posición.

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

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

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

El término halógeno se usa para representar 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

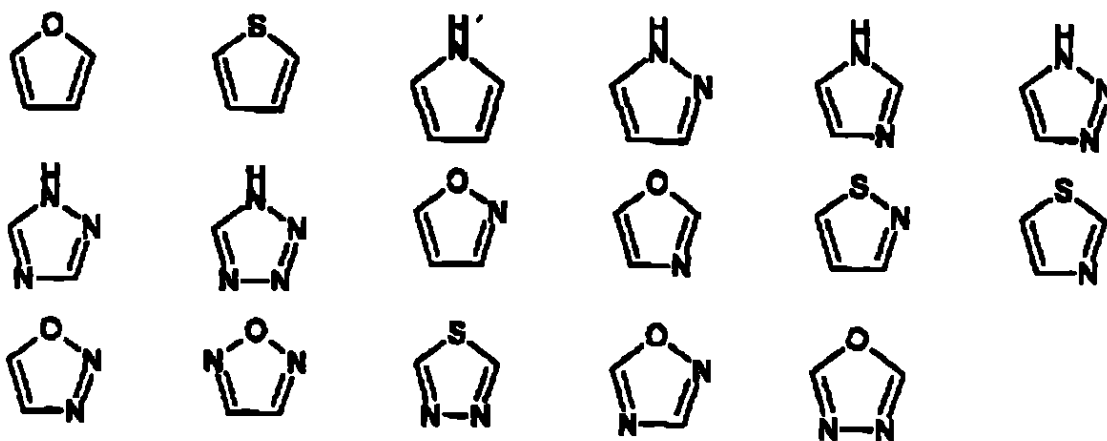
70
67

ramificada, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo.

El término de arilo de 5 elementos significa un arilo seleccionado a partir de los siguientes:

5

10



El término arilo de 6 elementos significa arilo

15 seleccionado de:



20

Se entenderá que la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las

71
68

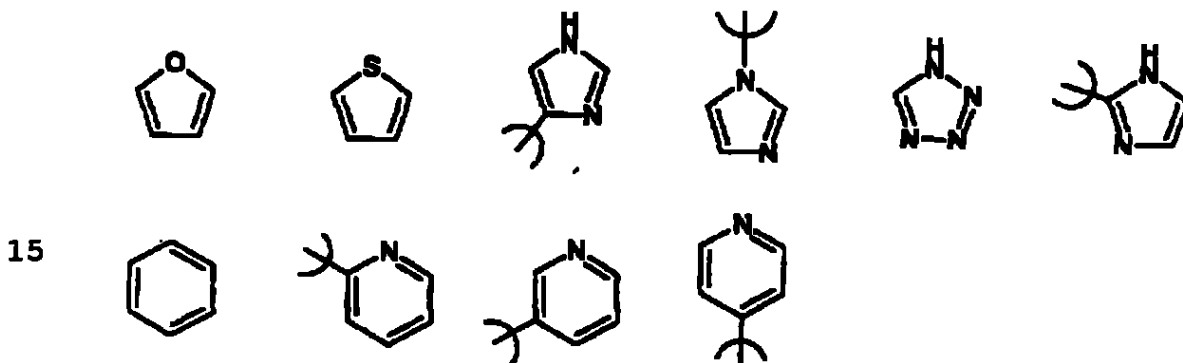
formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas racémicas).

En un aspecto de la invención, R^1 y R^2 son
5 independientemente seleccionados de H o metilo.

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

En otro aspecto de la invención, R^4 es H o alquilo C_{1-3} , tal como metilo.

10 En otro aspecto de la invención A se selecciona de



y A es substituido o no substituido por uno o dos R^5 (por ejemplo, un R^5).

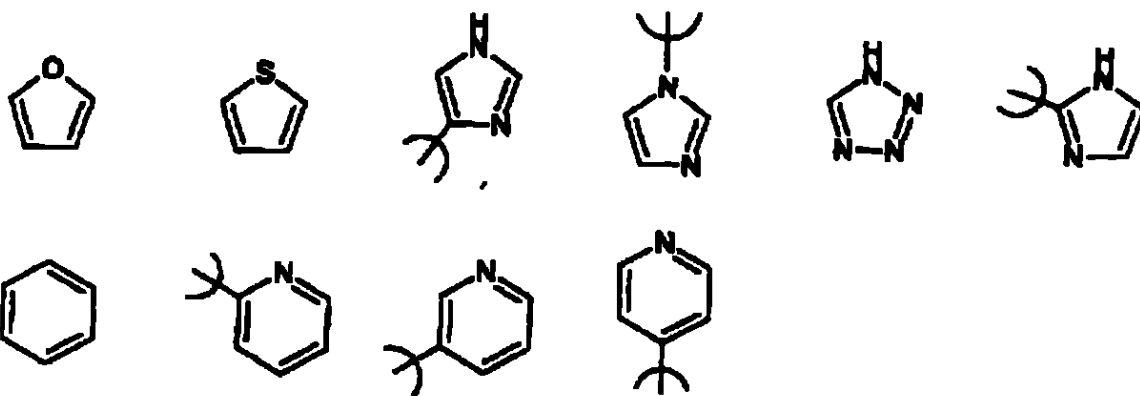
20 En otro aspecto de la invención, R^5 es halógeno (por ejemplo F), alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo), alquilo C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo CF_3), alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi), alcoxi C_{1-3} substituido por uno a tres F

(por ejemplo, OCHF_2 o OCF_3) o SONH_2 .

En otro aspecto de la invención n es 1 a 3 (por ejemplo 1)..

Dentro de la invención, se proporciona un grupo de 5 compuestos de fórmula (I) (grupo A) en donde: R^1 y R^2 son independientemente seleccionados de H o metilo; R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); R^4 es H o alquilo C_{1-3} tal como metilo; A se selecciona de

10



15

y es substituido o no substituido por uno o dos R^5 (por ejemplo un R^5); R^5 es halógeno (por ejemplo F), alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo), alquilo C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo CF_3), alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi), alcoxi C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo, OCHF_2 o OCF_3), ó SONH_2 ; y n es 1 a 3 (por ejemplo, 1).

23
20

En otro aspecto, la invención proporciona los siguientes compuestos:

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

5 4-[4-(metilfulfonil)fenil]-N-(piridin-3-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

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

10 4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidinamina;

y derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención son inhibidores
15 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 selectiva COX-2, los compuestos de la presente invención son de interés
20 para uso en la medicina veterinaria y humana, particularmente en el tratamiento del dolor (tanto agudo como crónico), fiebre e inflamación de una variedad de condiciones y padecimientos mediados por la inhibición

7A
71

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 resfriado común; dolor de cuello y
5 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); sinovitis; artritis, incluyendo artritis reumatoide;
10 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; lesiones, tal como lesiones por los deportes y aquellas que
15 se alcanzan a partir de los procedimientos dentales y quirúrgicos.

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

20 Por ejemplo, los compuestos de la invención, inhiben la transformación neoplástica y celular y el crecimiento del tumor metastático y por lo tanto son empleados en el tratamiento de ciertos padecimientos

78
72

cancerosos, tal como cáncer colónico.

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

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 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 nodosa, tiroiditis, anemia aplástica, mal de Hodgkin, esclerodoma, diabetes tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet,

76
73

polimiositis, gingivitis, conjuntivitis e isquemia miocardial.

Los compuestos de la invención son también empleados en el tratamiento de padecimientos oftálmicos tal como retinitis, retinopatías, uveitis y de la lesión aguda al tejido ocular.

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 Creutzfeld-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 de 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.

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.

27
74

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 la inhibición selectiva de COX-2.

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.

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 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 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

28
15

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

Se entenderá que las referencias al tratamiento incluyen tanto tratamiento de síntomas establecidos como
10 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
15 adecuados para terapia adjunta incluyen mitigadores del dolor tal como un antagonista de glicina, un inhibidor del canal de sodio (por ejemplo lamotrigina); una sustancia antagonista de P (por ejemplo un antagonista de NK_1), acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de las
20 metaloproteinasas de matriz; un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico (NOS), (por ejemplo un inhibidor iNOS o nNOS); un inhibidor de la liberación, o acción del factor α de necrosis del tumor; una terapia anticuerpo, (por ejemplo una

79
76

terapia anticuerpo monoclonal); un estimulante, incluyendo cafeína; un antagonista de H_2 tal como ranitidina; un inhibidor de la bomba de protones tal como omeprazol; un antiácido tal como hidróxido de aluminio o magnesio; un
5 antiflatulento tal como simeticona; un descongestionante tal como, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina; un antitosivo tal como codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano o
10 dextrametorfano; un diurético; o una antihistamina sedante o no sedante. Se entenderá que la presente 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.

15

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables son convenientemente administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Así, en otro aspecto de la invención, proporcionamos una
20 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

80
77

presentadas para uso en maneras 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 estar 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.

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

Para la administración parenteral, la composición farmacéutica se puede dar como una inyección o infusión

8A
28

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

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

Los compuestos de la invención pueden también ser
15 formulados como una preparación en depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas por implante (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser
20 formulados con materiales poliméricos o hidrofóbicos 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

82
79

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
5 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
10 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
15 adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden ser administrados ya sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

20 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

85
80

diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por aquellos expertos en la técnica.

Una dosificación diaria propuesta de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del hombre es 0.01 mg/kg hasta 500 mg/kg, tal como 0.05 mg/kg hasta 100 mg/kg, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 50 mg/kg, el cual puede ser convenientemente administrado de 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 0.25 mg/kg hasta 10 mg/kg puede ser adecuada para la administración sistémica.

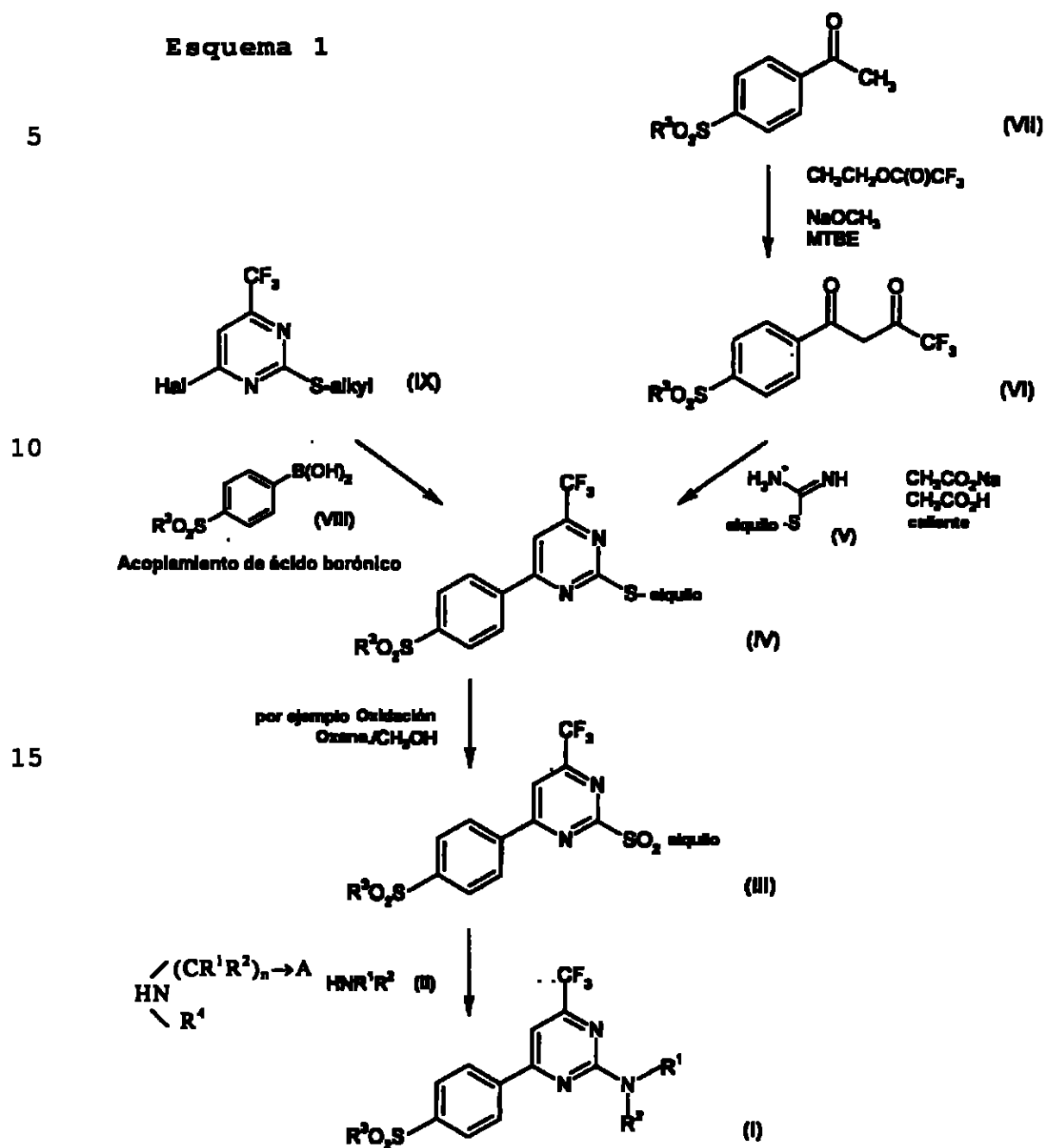
Los compuestos de fórmula (I) y los derivados del mismo farmacéuticamente aceptables pueden ser preparados por cualquier método conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga.

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 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

84
81

ramificada, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo.

Esquema 1



82

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 5 (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); 10 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 15 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 20 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.

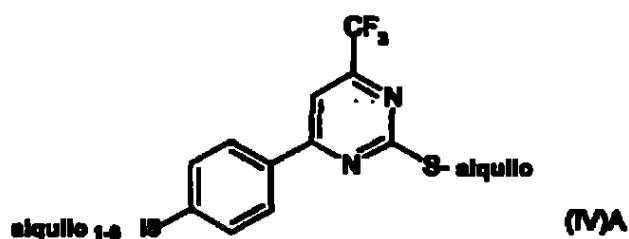
36
83

Se apreciará por aquellos expertos 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
5 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
10 las transformaciones para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

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

20



bajo condiciones de oxidación descritas aquí 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 5 compuestos alquilsulfonilo correspondientes de fórmulas (VII) y (VIII).

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica, que los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados mediante la interconversión, utilizando otros compuestos de 10 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 Chemistry" por Jerry March, cuarta edición (Wiley 15 1982), incorporada aquí para referencia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es alquilo C_{1-6} , pueden ser preparados por la alquilación del compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R^4 es H.

La acilación de compuestos de fórmula (I) en donde 20 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

88
85

descritos en "Advanced Organic Chemistry", pp. 417-424.

Como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, puede ser necesario o deseable a cualquier estado en la síntesis de compuestos de fórmula (I), proteger uno o
5 más grupos sensibles 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
10 Synthesis" por Theodora W. Green y Peter G M Wutius, segunda edición, (John Wiley and Sons, 1991), incorporado aquí para referencia, el cual describe también, métodos para la remoción de tales grupos.

15 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), incorporado aquí por
20 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,

84
86

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
5 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 EPA No. 533268; o R Muiyaura et
10 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
15 descritos en la Patente Japonesa No. 42014952 (Chem Abs ref CAN 68:105224), incorporada aquí para referencia.

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

90
87

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
5 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.

10

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

91
88Intermediario 14,4,4-Trifluoro-1-[4-(metiltio)fenil]butan-1,3-diona

A una solución de trifluoroacetato de etilo (7.95 ml, 1.1 eq) en MTBE (125 ml) se agregó gota a gota metóxido 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 noche. Se agregó cuidadosamente 2N de ácido clorhídrico (40 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó 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 como un sólido cristalino amarillo (11.25 g, al 71%).

MH-261

15

Intermediario 22-(Metiltio)-4-[4-(metiltio)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina

A una mezcla de 4,4,4-trifluoro-1-[4-(metiltio)fenil]butan-1,3-diona (5 g) y sulfato de 2-metil-2-tioseudourea (5.1 g, 0.98 eq) en ácido acético (100 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

Q2
89

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)

5

Intermediario 3

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

Una mezcla de 4-cloro-2-metiltio-6-
10 (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
15 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* a un sólido morado. La purificación por cromatografía en columna instantánea con
20 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

93/90

TLC SiO₂ ciclohexano:acetato de etilo (3:1) Rf 0.75 uv₂₅₄

Intermediario 4

2-(Metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-

5 (trifluorometil)pirimidina

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
10 temperatura ambiente durante la noche, se concentro 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 a un sólido blancuzco el cual se trituro con isopropanol caliente para dar el compuesto del titulo como
15 un sólido blanco (5.6 g, al 80%).

MH+ 381

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

Ejemplo 1

20 4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-4-ilmetil)-6-
(trifluorometil)pirimidin-2-amina

A una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (0.10 g,

0.26 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó 4-(aminometil)-piridina (0.14 ml, 5 eq), y la solución resultante se calentó bajo reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía SPE usando cloroformo, éter dietílico, acetato de etilo, acetona y metanol como las series eluotrópicas de solventes. La concentración *in vacuo* de las fracciones combinadas que contienen el producto puro dio el compuesto del título como un sólido incoloro (0.061 g, 57%). MH + 409.

10

Ejemplo 2

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-3-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

A una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (0.10 g, 0.26 mmol) en MeCN (3 ml) se agregó 3-(aminometil)-piridina (169 mg, 6 eq) y la solución resultante se calentó bajo reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró *in vacuo* y el aceite resultante se purificó por cromatografía SPE / con cloroformo después con cloroformo:metanol (50:1) como eluyente. Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (100 mg, 93%). MH+ 409.

25 92

Ejemplo 34-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-2-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

A una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (0.10 g, 0.26 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó 2-(aminometil)-piridina (0.14, 5eq) y la solución resultante se calentó bajo reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía SPE usando cloroformo, éter dietílico, acetato de etilo, acetona y metanol como las series eluotrópicas de solventes. La concentración *in vacuo* de las fracciones combinadas que contienen el producto puro dio el compuesto del título como un sólido incoloro (0.086g, 80%). MH+ 409.

15

Ejemplo 44-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-2-pirimidinamina

A una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (0.10 g, 0.26 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó bencilamina (5 eq) y la solución resultante se calentó bajo reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró *in vacuo* y se

20

96
93

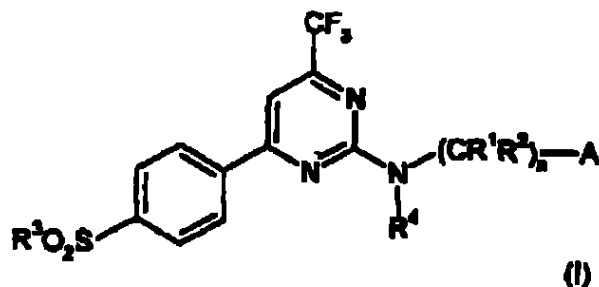
purificó por cromatografía SPE con ciclohexano:acetato de etilo (3:1). La concentración in vacuo de las fracciones combinadas que contienen el producto puro dio el compuesto del titulo como un sólido blanco (0.090 g, 80%). MH+ 407.

5

Los Ejemplos de la Tabla 1 se prepararon de la manera descrita para los Ejemplos 1 a 4

Tabla 1

10



15

Ex	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	MS
5	1	(1R)-CH ₃	H	CH ₃	H	Fenilo	MH+ 422
6	1	(1S)-CH ₃	H	CH ₃	H	Fenilo	MH+ 422
7	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Fenilo	MH+ 436
8	1	H	H	CH ₃	H	3-metoxifenilo	No ión
9	1	H	H	CH ₃	H	4-metoxifenilo	MH+ 438
10	1	H	H	CH ₃	H	4-trifluorometoxifenilo	MH+ 492
11	1	H	H	CH ₃	H	3,4-difluorofenilo	MH+ 444

20

97 94

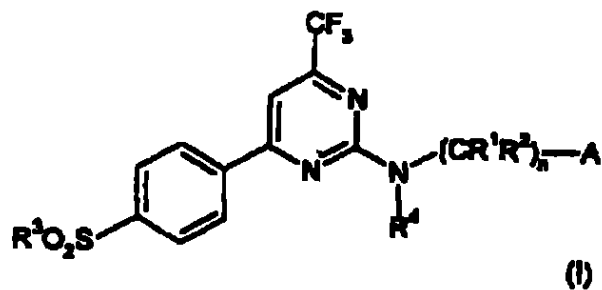
5

10

12	1	H	H	CH ₃	H	4-trifluorometilfenilo	MH+ 476
13	1	H	H	CH ₃	H	4-metilfenilo	MH+ 422
14	1	H	H	CH ₃	H	3-fluorofenilo	MH+ 426
15	1	H	H	CH ₃	H	4-fluorofenilo	MH+ 426
16	1	H	H	CH ₃	H	3,5-difluorofenilo	MH+ 444
17	1	H	H	CH ₃	H	2,5-difluorofenilo	MH+ 444
18	1	H	H	CH ₃	H	2,6-difluorofenilo	MH+ 444
19	1	H	H	CH ₃	H	2,4-difluorofenilo	MH+ 444
20	1	H	H	CH ₃	H	4-difluorometoxifenilo	MH+ 474
21	1	H	H	CH ₃	H	3-metilfenilo	MH+ 422

Tabla 1

15



20

Ex	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	MS
22	1	H	H	CH ₃	H	2-fluorofenilo	MH+ 426
23	1	H	H	CH ₃	H	3-clorofenilo	MH+ 442
24	2	H	H	CH ₃	H	2-piridilo	MH+ 423
25	1	H	H	CH ₃	H	2-furilo	MH+ 398
26	1	H	H	CH ₃	CH ₃	Fenilo	MH+ 422
27	3	H	H	CH ₃	H	Fenilo	MH+ 426

10 Datos Biológicos

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 humano y COX-2 humano. 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 de 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 1x10⁷ células). 10 ml de salina amortiguada de fosfato (PBS)

99 96

se agregó al matraz para lavar las células. Habiendo descargado el PBS, las células entonces se enjuagaron con 10 ml de tripsina por 20 segundos, después de lo cual la tripsina se removi6 y el matraz se coloc6 en un incubador 5 (37°C) por 1-2 minutos, hasta que las células llegaron a separarse del matraz. El matraz se removi6 entonces del incubador, y las células se resuspendieron en 10 ml del medio de incubación fresco. Los contenidos del matraz se transfirieron a un contenedor estéril de 250 ml y el volumen 10 del medio de incubación subsecuentemente se elabor6 hasta 100 ml. 1 ml de la suspensión celular se pipete6 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 15 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, el medio de incubación se removi6 completamente de las placas de cultivo de 24 pozos y se reemplaz6 con 250 µl de medio DMEM 20 fresco (37°C). Los compuestos de prueba se elaboraron hasta 250x de la concentración 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

~~100~~ 97

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 pozo, para dar una concentración final de ácido araquidónico de 30 µM. Las
5 placas entonces se incubaron por unos 15 minutos adicionales, después de lo cual, el medio de incubación se removi6 de cada pozo de las placas y se almacen6 a -20°C, previo a la determinaci6n de los niveles de prostaglandina E2 (PEG2) usando el inmunoensayo de enzima. La potencia
10 inhibidora del compuesto de prueba se expres6 como un valor IC₅₀, el cual es definido como la concentraci6n del compuesto requerido para inhibir la liberaci6n de PEG2 de las c6lulas al 50%. La proporci6n de selectividad de inhibici6n de COX-1 contra COX-2 se calcul6 mediante la comparaci6n respectiva
15 de los valores IC₅₀.

Los siguientes valores IC₅₀ para la inhibici6n de COX-2 y COX-1 se obtuvieron por los compuestos de la invenci6n:

104
98

Ejemplo No.	COX-2: IC ₅₀ (nM)	COX-1: IC ₅₀ (nM)
1	1.3	>100,000
2	10.8	>100,000
3	2.5	>100,000
4	0.25	>100,000

La solicitud de la cual esta descripción y estas
10 reivindicaciones forman parte, pueden ser usadas como una
base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud
subsecuente. Las reivindicaciones de tal solicitud
subsecuente, pueden dirigirse a cualquier nueva
característica o combinación de características que se
15 refieren a la invención aquí descrita. Pueden tomar la
forma de reivindicaciones de producto, proceso o uso y
pueden incluir, por medio del ejemplo y sin limitación, las
reivindicación que siguen.

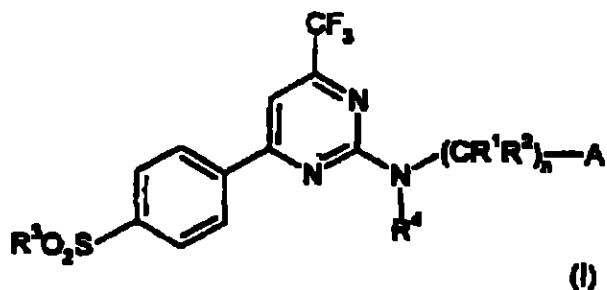
102
99

REIVINDICACIONES

Reivindicación 1

Compuestos de fórmula (I)

5



10

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

15 R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, o alquilo C_{1-6} ;

R^3 es alquilo C_{1-6} o NH_2 .

R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

A es un arilo de 5 o 6 elementos, o un arilo de 5 o 6
20 elementos substituido por uno o más de R^5 ;

R^5 es halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} substituido por uno o más de F, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} substituido por uno o más de F, SO_2NH_2 o SO_2 alquilo C_{1-6} ; y

103/100

n es 1 a 4.

Reivindicación 2

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

5 Reivindicación 3

Compuestos como se reivindican en la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es H.

Reivindicación 4

Compuestos como se reivindican en la reivindicación 1 a 3, en donde R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo).

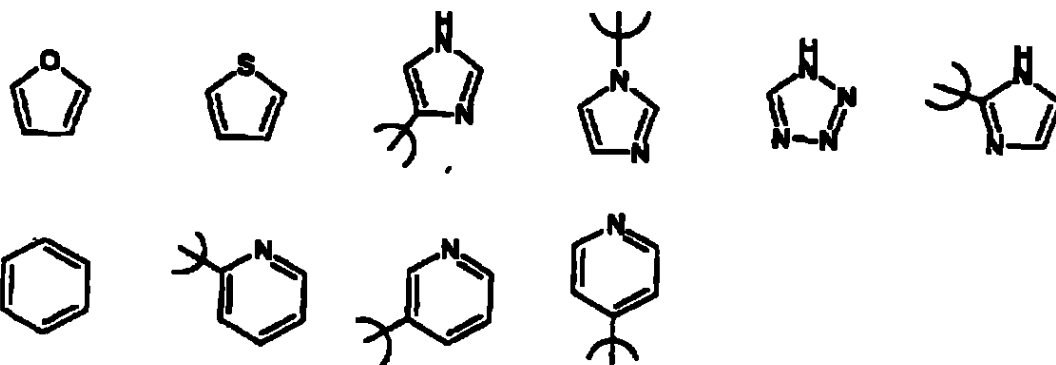
Reivindicación 5

Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^4 es H o alquilo C_{1-3} , tal como metilo.

Reivindicación 6

Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde A se selecciona de

20



~~104~~
101

y A es substituido o no substituido por uno o dos R^5 (por ejemplo, un R^5).

Reivindicación 7

Compuestos como se reivindican en las reivindicaciones 1 a 5 6, en donde R^5 es halógeno (por ejemplo F), alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo), alquilo C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo CF_3), alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi), alcoxi C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo, $OCHF_2$ o OCF_3) o $SONH_2$.

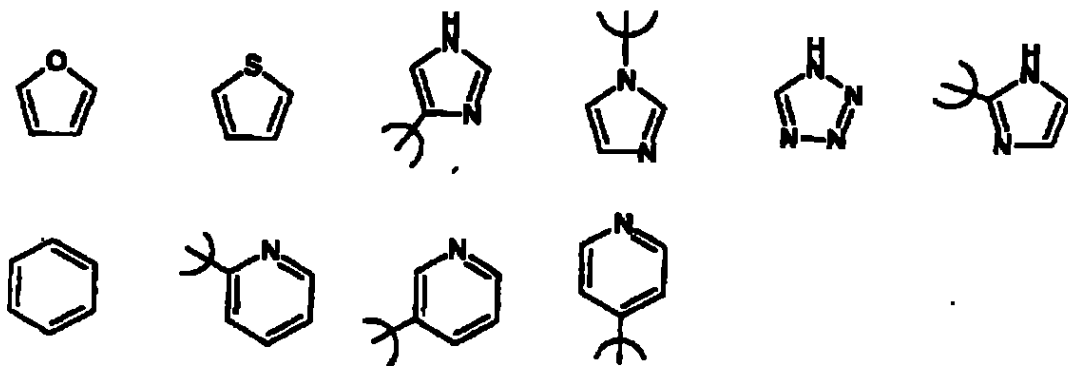
10 Reivindicación 8

Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde n es 1 a 3.

Reivindicación 9

Compuestos como se reivindican en cualquiera de las 15 reivindicaciones 1 a 8, en donde R^1 y R^2 son independientemente seleccionados de H o metilo; R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); R^4 es H o alquilo C_{1-3} tal como metilo; A se selecciona de

20



y es substituido o no substituido por uno o dos de R^5 (por ejemplo uno de R^5); R^5 es halógeno (por ejemplo F), alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo), alquilo C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo CF_3), alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi), alcoxi C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo, $OCHF_2$ o OCF_3), ó $SONH_2$; y n es 1 a 3 (por ejemplo, 1).

Reivindicación 10

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

4-[4-(metilfulfonil)fenil]-N-(piridin-3-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

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

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidinamina;

y derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables.

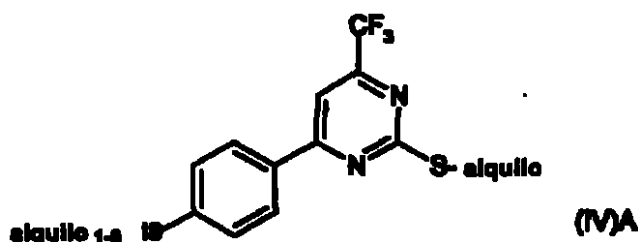
Reivindicación 11

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 10, el cual comprende:

~~106~~
103

(A) hacer reaccionar una amina de fórmula (II) o un derivado protegido del mismo con un compuesto de fórmula (III)

5



10 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

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

Reivindicación 12

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
20 fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente
aceptable como se define en una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 10 en una mezcla con uno o más
portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

104

Reivindicación 13

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

Reivindicación 14

Un método de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece de una condición la cual es 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 10.

Reivindicación 15

Un método de tratamiento de un sujeto animal o humano que padece de un padecimiento inflamatorio, el en 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 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 10 para la

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

Reivindicación 17

- 5 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 10 para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una alteración inflamatoria.

10 Reivindicación 18

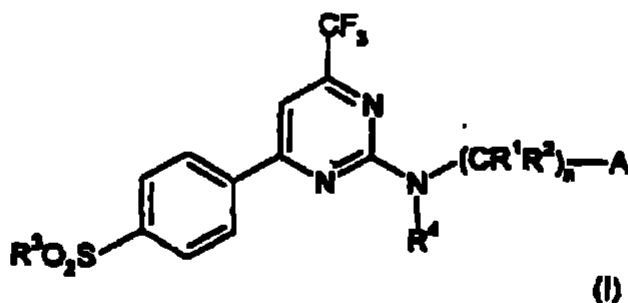
- Un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de una condición la cual es mediada por la inhibición selectiva de COX-2.
- 15

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona los compuestos de fórmula

(I)

5



10

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

15 R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, o alquilo C_{1-6} ;

R^3 es alquilo C_{1-6} o NH_2 .

R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

A es un arilo de 5 o 6 elementos, o un arilo de 5 o 6
20 elementos substituido por uno o más R^5 ;

R^5 es halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} substituido por uno o más de F, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} substituido por uno o más de F, SO_2NH_2 o SO_2 alquilo C_{1-6} ; y

110
107

n es 1 a 4.

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
5 de condiciones y padecimientos.

10

15

20