



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 495**

51 Int. Cl.:
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **02727750 .8**
86 Fecha de presentación : **23.05.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1392311**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54 Título: **Derivados de pirimidina como inhibidores selectivos de COX-2.**

30 Prioridad: **25.05.2001 GB 0112810**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Green, Richard, Howard;**
Hartley, Charles, David;
Naylor, Alan;
Payne, Jeremy, John y
Pegg, Neil, Anthony

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

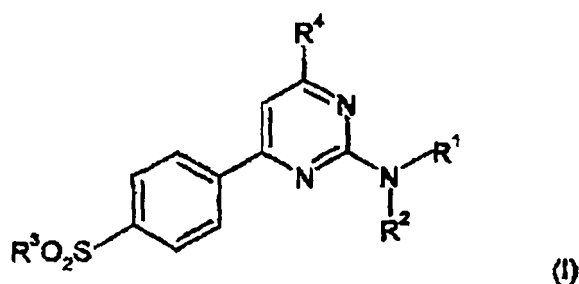
DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina como inhibidores selectivos de COX-2.

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

Se ha descubierto recientemente que la enzima ciclooxigenasa (COX) existe en dos isoformas, COX-1 y COX-2. COX-1 corresponde a la enzima constitutiva identificada originalmente, mientras que COX-2 es rápida y fácilmente inducible por un cierto número de agentes que incluyen mitógenos, endotoxina, hormonas, citocinas, y factores de crecimiento. Las prostaglandinas generadas por la acción de COX tienen papeles tanto fisiológicos como patológicos. Generalmente, se cree que COX-1 es en gran parte responsable de importantes funciones fisiológicas tales como el mantenimiento de la integridad gastrointestinal y del flujo sanguíneo renal. En contraste, la forma inducible, COX-2, se cree que es en gran parte responsable de los efectos patológicos de prostaglandinas cuando se produce la rápida inducción de la enzima en respuesta a agentes tales como agentes inflamatorios, hormonas, factores de crecimiento y citocinas. Un inhibidor selectivo de COX-2 tendría por lo tanto propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas, sin los potenciales efectos secundarios asociados con la inhibición de COX-1. Los autores de la presente invención han encontrado un nuevo grupo de compuestos que son inhibidores de COX-2 potentes y selectivos a la vez.

La invención proporciona por lo tanto los compuestos de fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilC₃₋₁₀, alquilo C₀₋₆ y cicloalquilo C₄₋₁₂ con puentes;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₆, NH₂ y R⁵CONH;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por CH₂F, CHF₂, CF₃CH₂, CF₃CHF y CF₃CF₂; y

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquil C₁₋₆OalquiloC₁₋₆, fenilo, HO₂CalquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆OCOalquiloC₁₋₆, alquilo C₁₋₆OCO, H₂Nalquilo C₁₋₆, alquilC₁₋₆OCONHalquilo C₁₋₆ y alquilC₁₋₆CONHalquilo C₁₋₆.

Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido formadas con la funcionalidad amina NR¹R². Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las que se describen por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Sales de este tipo se pueden formar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos representativos de los mismos incluyen ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilenosalicílico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, taurocólico, bencenosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales anteriormente mencionadas serán sales fisiológicamente aceptables, aunque otras sales pueden encontrar uso, por ejemplo en la preparación de compuestos de fórmula (I) y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

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

Se ha de entender que la presente invención engloba todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de las mismas (por ejemplo mezclas racémicas).

En un aspecto de la invención R¹ es H.

ES 2 266 495 T3

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

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 un alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo).

En otro aspecto de la invención R^4 es CH_2F o CF_2H .

En otro aspecto de la invención R^5 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C_{1-6} (por ejemplo etilo), fenilo y aminometilo.

Se ha de entender que la invención cubre todas las combinaciones de los aspectos particulares de la invención según se han descrito anteriormente.

En otro aspecto la invención proporciona los siguientes compuestos:

N-butil-4-(fluorometil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-butil-4-(difluorometil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Dado que los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos de fórmula (I), están diseñados para uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá que se proporciona cada uno en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 50% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferiblemente al menos 95% pura (los % son sobre una base ponderal). Se pueden usar preparaciones impuras del compuesto de fórmula (I) para preparar las formas más puras usadas en composiciones farmacéuticas. Aunque la pureza de los compuestos intermedios de la presente invención es menos crítica, se entenderá fácilmente que se prefiera la forma sustancialmente pura como para los compuestos de fórmula (I). Preferiblemente, siempre que sea posible, los compuestos de la presente invención se ponen a disposición en forma cristalina.

Cuando alguno de los compuestos de esta invención se dejan cristalizar o se recrystalizan a partir de disolventes orgánicos, el disolvente de recrystalización puede estar presente en el producto cristalino. Esta invención incluye dentro de su ámbito solvatos de este tipo. De modo similar, algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recrystalizar a partir de disolventes que contienen agua. En tales casos se puede formar agua de hidratación. Esta invención incluye dentro de su ámbito hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir por procedimientos tales como liofilización. Además, diferentes condiciones de cristalización pueden conducir a la formación de diferentes formas polimórficas de productos cristalinos. Esta invención incluye dentro de su ámbito todas las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de COX-2. Esta actividad se ilustra por su capacidad para inhibir selectivamente COX-2 sobre COX-1.

En vista de su actividad inhibidora de COX-2 selectiva, los compuestos de la presente invención son de interés para uso en medicina humana y veterinaria, particularmente en el tratamiento del dolor (tanto crónico como agudo), fiebre e inflamación de una diversidad de dolencias y enfermedades mediadas por la inhibición selectiva de COX-2. Tales dolencias y enfermedades son bien conocidas en la técnica e incluyen fiebre reumática; síntomas asociados a la gripe u otras infecciones virales, tales como el resfriado común; dolor de la zona inferior de la espalda y del cuello; dolor de cabeza; dolor de muelas; esguinces y torceduras; miositis; dolor mantenido de forma simpática; sinovitis; artritis, que incluye artritis reumatoide; enfermedades degenerativas de las articulaciones, que incluyen osteoartritis; gota y espondilitis anquilosante; tendinitis; sinovitis; dolencias relacionadas con la piel, tales como psoriasis, eczema, quemaduras y dermatitis; lesiones, tales como las lesiones deportivas y las que surgen de intervenciones quirúrgicas y dentales.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento del dolor neuropático. Se pueden desarrollar síndromes de dolor neuropático después de una lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que se haya curado la lesión original. Una lesión neuronal puede suceder en los nervios periféricos, raíces dorsales, cordón espinal o ciertas regiones en el cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente según la enfermedad o suceso que los precipitó. Síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor no específico de la espalda inferior; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con HIV; neuralgia, tal como la neuralgia post-herpética y neuralgia trigeminal; y dolor resultante de trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o dolencias inflamatorias crónicas. Estas dolencias son difíciles de tratar y aunque se conocen varios medicamentos que tienen eficacia limitada, raramente se consigue control completo del dolor. Los síntomas de dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se describen como dolor espontáneo punzante y lancinante, o dolor ardiente continuo. Además hay dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestias y disestesias), sensibilidad al tacto aumentada (hiperestesia),

sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica) sensibilidad aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), sensación continua de dolor después de la retirada de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

5 Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de otras dolencias mediadas por inhibición selectiva de COX-2.

10 Por ejemplo, los compuestos de la invención inhiben la transformación celular o neoplástica y el crecimiento tumoral metastático y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades cancerosas, tales como cáncer de colon y cáncer de próstata. Los compuestos de la invención también son útiles para reducir el número de pólipos adenomatosos colorrectales y reducir así el riesgo de desarrollar cáncer de colon. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento del cáncer asociado con sobreexpresión de HER-2/neu, en particular cáncer de mama.

15 Compuestos de la invención también previenen la lesión neuronal inhibiendo la generación de radicales libres neuronales (y por consiguiente tensión oxidativa) y por lo tanto son de utilidad en el tratamiento de ictus; epilepsia; y crisis epilépticas (que incluyen epilepsia mayor, epilepsia menor, epilepsia mioclónica y crisis parciales).

20 Compuestos de la invención también inhiben la contracción del músculo liso inducida por prostanoides y por consiguiente son de utilidad en el tratamiento de dismenorrea y parto prematuro.

25 Compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedad hepática, tal como enfermedad hepática inflamatoria, por ejemplo hepatitis B vírica crónica, hepatitis C vírica crónica, lesión hepática alcohólica, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo de trasplante de hígado.

30 Compuestos de la invención inhiben procesos inflamatorios y por lo tanto son de utilidad en el tratamiento de asma, rinitis alérgica y síndrome de angustia respiratoria; dolencias gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de intestino irritable y colitis ulcerativa; y la inflamación en enfermedades tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, diabetes tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, sorcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, conjuntivitis e isquemia miocárdial.

35 Compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas tales como retinitis, retinopatías, uveitis y de lesión aguda del tejido ocular.

40 Compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (que incluye demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), y demencia vascular (que incluye demencia multiinfarto), así como demencia asociada con lesiones que ocupan espacio intracraneal, trauma, infecciones y dolencias relacionadas (que incluyen infección HIV), metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia vitamínica; y pérdidas cognitivas leves asociadas con el envejecimiento, particularmente Pérdida de Memoria Asociada a la Edad.

45 Compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos mejorados por un agente gastroprocinético. Trastornos mejorados por agentes gastroprocinéticos incluyen íleo, y sepsis durante íleo; enfermedad de reflujo gastroesofágico (GORD o su sinónimo GERD); gastroparesis, tal como gastroparesis diabética; y otros trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia no ulcerativa (NUD) y dolor de pecho no cardíaco (NCCP).

50 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina humana o veterinaria.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una dolencia mediada por COX-2.

55 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de una dolencia mediada por COX-2.

60 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico en el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

Se ha de entender que la referencia a tratamiento incluye tanto tratamiento de síntomas establecidos como tratamiento profiláctico, a menos que explícitamente se afirme lo contrario.

65 Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden usar ventajosamente en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos. Ejemplos de agentes adecuados para terapia conjunta incluyen un agonista 5HT₁, tal como un triptano (sumatriptano o naratriptano); un agonista de adenosina A₁; un ligando de EP; un modulador NM-DA, tal como un antagonista de glicina; un bloqueante de canal de sodio (por ejemplo lamotrigina); un antagonista de sustancia P (por ejemplo un antagonista NK₁); un cannabinoide; acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de 5-lipo-

genasa; un antagonista de receptor de leucotrieno; un DMARD (por ejemplo metotrexato); gabapentina y compuestos relacionados; un antidepresivo tricíclico (por ejemplo amitriptilina); un medicamento antiepiléptico estabilizante de neuronas; un inhibidor de captación mono-aminérgico (por ejemplo venlafaxina); un inhibidor de matriz de metaloproteínasa; un inhibidor de óxido nítrico sintasa (NOS), tal como un inhibidor iNOS o nNOS; un inhibidor de la liberación, o acción, de factor de necrosis tumoral α ; una terapia de anticuerpos, tal como una terapia de anticuerpos monoclonales; un agente antiviral, tal como un inhibidor de nucleósido (por ejemplo lamivudina) o un modulador del sistema inmune (por ejemplo interferón); un analgésico opioide; un anestésico local; un estimulante, que incluye cafeína; un antagonista de H_2 (por ejemplo ranitidina); un inhibidor de bombeo de protones (por ejemplo omeprazol); un antiácido (por ejemplo hidróxido de aluminio o magnesio); un antiflatulento (por ejemplo simeticona); un des-
 10 congestionante (por ejemplo fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxiefedrina); un antitusivo (por ejemplo codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano, o dexametorfano); un diurético; o una antihistamina sedante o no sedante. Se ha de entender que la presente invención cubre el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran convenientemente en forma de composiciones farmacéuticas. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo adaptada para uso en medicina humana o veterinaria. Composiciones de este tipo se pueden presentar convenientemente para uso de
 20 manera convencional mezcladas con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular para administración por cualquier vía adecuada. Por ejemplo, se pueden formular para administración tópica, o administración por inhalación o, más preferiblemente, para administración oral, transdérmica o parenteral. La composición farmacéutica puede
 25 estar en una forma tal que se pueda efectuar la liberación controlada de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede tomar, por ejemplo, la forma de comprimidos (por ejemplo comprimidos sublinguales), cápsulas, polvos, soluciones, jarabes o suspensiones preparadas por medios convencionales con excipientes aceptables.
 30

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

35 Para administración parenteral, la composición farmacéutica se puede dar como una inyección o una infusión continua (por ejemplo intravenosamente, intravascularmente o subcutáneamente). Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes formulatorios tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Para administración por inyección aquellas pueden tomar la forma de presentación en dosis unitaria o como una presentación en multidosis preferiblemente
 40 con un conservante añadido.

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

45 Los compuestos de la invención también se pueden formular como una preparación para absorción prolongada. Formulaciones de larga actuación de este tipo se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente
 50 soluble.

Como se ha afirmado anteriormente, los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente terapéutico adicional.
 55

Las combinaciones anteriormente mencionadas se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica y, así, formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de combinaciones de este tipo se pueden administrar tanto secuencial como
 60 simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usan en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente al mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la
 65 materia.

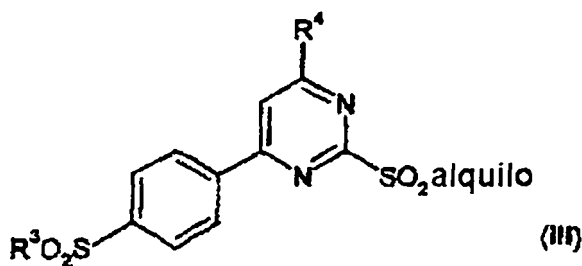
Una dosificación diaria propuesta de un compuesto de fórmula (I) para tratamiento humano es 0,01 mg/kg a 500 mg/kg, tal como 0,05 mg/kg a 100 mg/kg, por ejemplo 0,1 mg/kg a 50 mg/kg, que se puede administrar conve-

nientemente en 1 a 4 dosis. La dosis precisa empleada dependerá de la edad y dolencia del paciente y de la vía de administración. Así, por ejemplo, una dosis diaria de 0,25 mg/kg a 10 mg/kg puede ser adecuada para administración sistémica.

Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga.

Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar por un procedimiento que comprende:

hacer reaccionar una amina HNR^1R^2 de fórmula (II) o un derivado protegido de la misma con un compuesto de fórmula (III)



y a continuación y si es necesario,

interconvertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y/o

desproteger un derivado protegido de compuesto de fórmula (I).

En el esquema 1 a continuación se muestra la síntesis global de un compuesto de fórmula (I), en el que, R^1 , R^2 y R^4 son como se han definido en la fórmula (I) anterior a menos que se afirme lo contrario, R^3 es alquilo C_{1-6} ; MTBE es éter metil-*tert*-butilico y alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal 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 disolvente, tal como nitrilo (por ejemplo metilnitrilo) y a temperatura elevada (por ejemplo desde aproximadamente 50°C a reflujo). Se puede usar un exceso de amina en lugar del disolvente.

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

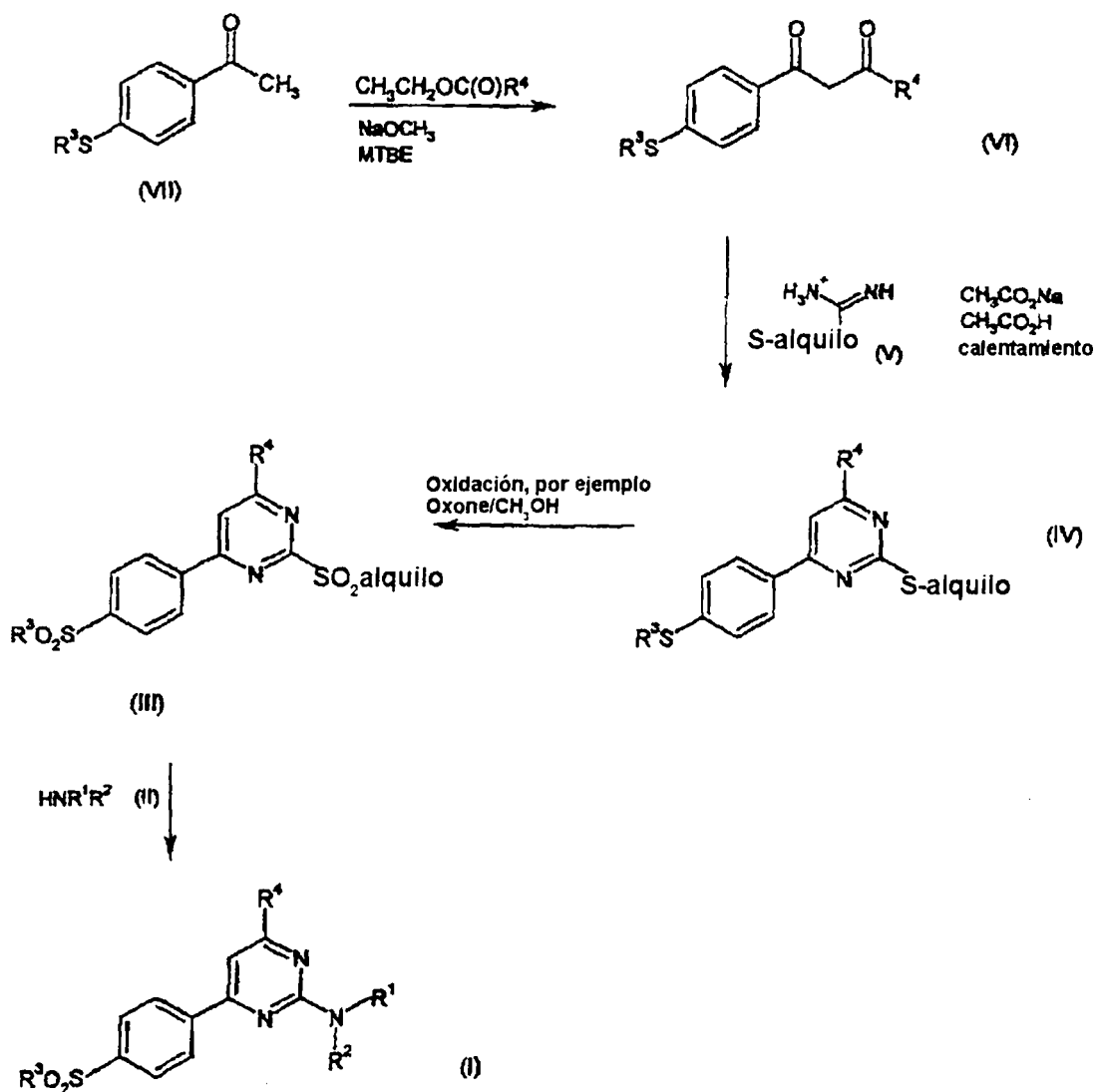
Convenientemente la oxidación que se muestra en el esquema 1 se efectúa usando un compuesto de monopersulfato, tal como peroximonosulfato potásico (conocido como Oxone®) y la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como un alcohol acuoso (por ejemplo metanol acuoso), y entre -78°C y temperatura ambiente.

Alternativamente, la oxidación que se muestra en el esquema 1 se puede efectuar usando peróxido de hidrógeno en presencia de tungstato sódico dihidrato catalítico. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como ácido acético y entre temperatura ambiente y de reflujo (por ejemplo 50°C).

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

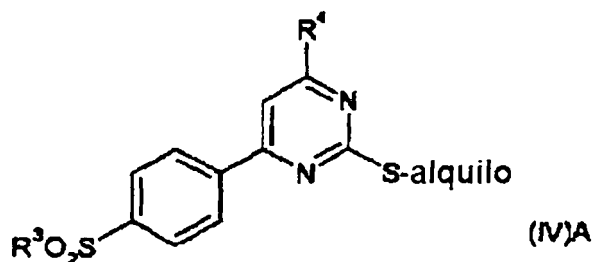
Se apreciará por los expertos en la materia que ciertos procedimientos descritos en el esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula (I) o productos intermedios de la misma puede que no sean aplicables a algunos de los posibles sustituyentes.

Esquema 1



Se apreciará adicionalmente por los expertos en la materia que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones descritas en el esquema 1 en un orden diferente del que se describe, o modificar una o más de las transformaciones para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

En una variación del esquema 1, se pueden preparar compuestos de fórmula (III) en los que R^3 es alquilo C_{1-6} o NH_2 oxidando un compuesto de fórmula (IV)A:



en condiciones de oxidación descritas anteriormente en este documento. Se pueden preparar compuestos de fórmula (IV)A según los procedimientos generales del esquema 1 empleando derivados sulfonilo en lugar de los correspondientes compuestos sulfuro de fórmulas (VI) y (VII).

Se apreciará por los expertos en la materia que se pueden preparar compuestos de fórmula (I) por interconversión, utilizando otros compuestos de fórmula (I) como precursores. Interconversiones adecuadas tales como alquilaciones son bien conocidas por los expertos en la materia y se describen en muchos textos estándar de química orgánica, tales como "Advanced Organic Chemistry" por Jerry March, cuarta edición, (Wiley 1992), incorporado por referencia a este documento. Por ejemplo, compuestos de fórmula (I) en los que 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 C_{4-12} con puentes se pueden preparar alquilando el correspondiente compuesto de fórmula (I) en el que R^1 es H.

La acilación de compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es NH_2 , para proporcionar compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es $NHCOR^5$ se puede llevar a cabo por medios convencionales, por ejemplo empleando agentes de acilación convencionales tales como los que se describen en "Advanced Organic Chemistry", páginas 417-424.

Como se apreciará por los expertos en la materia puede ser necesario o deseable en cualquier etapa de la síntesis de compuestos de fórmula (I) proteger uno o más grupos sensibles en la molécula de modo que se prevengan reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores usados en la preparación de compuestos de fórmula (I) se pueden usar de manera convencional. Véanse, por ejemplo, los que se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora W Green y Peter G M Wuts, segunda edición, (John Wiley and Sons, 1991), incorporado por referencia en este documento, que también describe procedimientos para la retirada de tales grupos.

Aminas de fórmula (II) son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos de la bibliografía, tales como los que se describen en "Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparation" por Richard Larock (VCH, 1989), incorporado por referencia a este documento.

Sales de tioronio de fórmula (V) son compuestos conocidos o se pueden preparar por procedimientos de la bibliografía, tales como los que se describen en A H Owens y col., Eur J Med Chem, 1988, 23(3), 295-300, incorporado por referencia a este documento.

Acetofenonas de fórmula (VII) son compuestos conocidos o se pueden preparar por química convencional.

Ciertos compuestos intermedios anteriormente descritos son compuestos nuevos, y se ha de entender que todos los compuestos intermedios nuevos de este documento forman aspectos adicionales de la presente invención. Compuestos de fórmulas (III) y (IV) son compuestos intermedios claves y representan un aspecto particular de la presente invención.

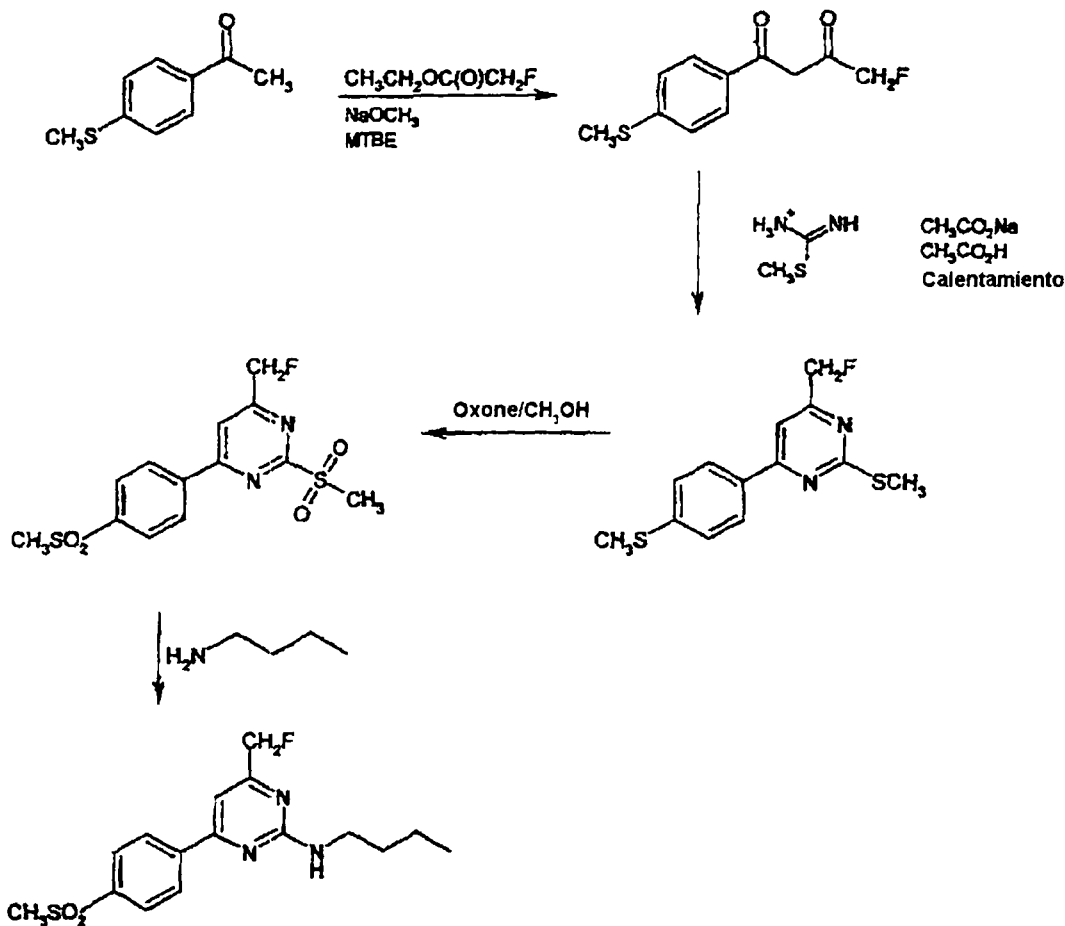
Convenientemente, se aíslan compuestos de la invención después de elaboración en forma de base libre. Se pueden preparar sales de adición de ácido de compuestos de la invención farmacéuticamente aceptables usando medios convencionales.

Durante el procedimiento de elaboración de una de las etapas de proceso anteriormente mencionadas se pueden formar solvatos (por ejemplo hidratos) de un compuesto de la invención.

Los Ejemplos que siguen ilustran la invención.

(Esquema pasa a página siguiente)

Ejemplo 1

N-butil-4-(fluorometil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-aminaLC/MS: tiempo de retención 3,38 min; MH⁺ 338,3*N*-butil-4-(fluorometil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

Ejemplo 2

N-butil-4-(difluorometil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

El Ejemplo 2 se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 anterior, reemplazando fluoroacetato de etilo con difluoroacetato de etilo en la primera etapa de la secuencia de reacción.

LC/MS: tiempo de retención 3,48 min; MH⁺ 356**Datos biológicos***Análisis microsomal*

La actividad inhibidora frente a h-COX-2 microsomal fue evaluada frente a una preparación microsomal de células SF9 infectadas con baculovirus. Una parte alícuota de preparación microsomal se congeló lentamente sobre hielo y se preparó una dilución 1/40.000 a partir de ella en el tampón de análisis (agua estéril, desgasificada con argón que contenía HEPES 100 mM (pH 7,4), EDTA 10 mM (pH 7,4), fenol 1 mM, glutathione reducido 1 mM, gelatina 20 mg/ml y Hematina 0,001 mM). Una vez diluida la solución de enzima se sometió a continuación a ultrasonidos durante 5 segundos (Branson sonicator, posición 4, punta de 1 cm) para asegurar una suspensión homogénea. Se añadieron a continuación 155 μl de solución enzimática a cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos que contenía 5 μl de compuesto de prueba (40x composición de prueba requerida) o 5 μl de DMSO para controles. Las placas se mezclaron a continuación y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después del período de incubación, se añadieron 40 μl de ácido araquidónico 0,5 μM a cada pocillo para dar una concentración final de 0,1 μM . Las

ES 2 266 495 T3

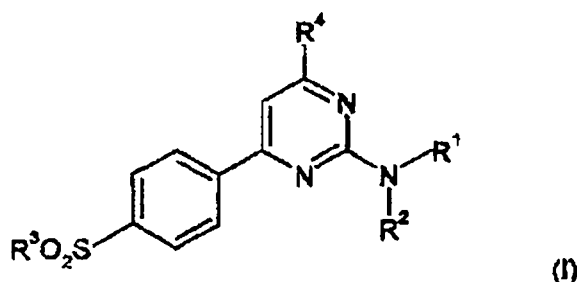
placas se mezclaron a continuación y se incubaron durante 10 minutos exactamente (temperatura ambiente) antes de la adición de 25 μ l de HCl (ácido clorhídrico) 1M a cada pocillo para parar la reacción. Se añadieron a continuación 25 μ l de NaOH (hidróxido sódico) 1M a cada pocillo para neutralizar la solución antes de la determinación de los niveles PGE₂ por inmunoanálisis de enzimas (EIA).

Se obtuvieron los siguientes valores de CI₅₀ para inhibición de COX-2 y COX-1 a partir del análisis microsomal de compuestos de la invención.

Ejemplo N°	COX-2: CI ₅₀ (nM)	COX-1: CI ₅₀ (nM)
1	761	>10.000
2	17	>94.000

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilC₃₋₁₀ alquilo C₀₋₆ y cicloalquilo C₄₋₁₂ con puentes;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₆, NH₂ y R⁵CONH;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por CH₂F, CHF₂, CF₃CH₂, CF₃CHF y CF₃CF₂; y

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquil C₁₋₆OalquiloC₁₋₆, fenilo, HO₂CalquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆OCOalquiloC₁₋₆, alquilo C₁₋₆ OCO, H₂Nalquilo C₁₋₆, alquilC₁₋₆OCONHalquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆CONH alquilo C₁₋₆.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ es H.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R² es alquilo C₁₋₆, tal como alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o alquilo C₃₋₆ de cadena ramificada.

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R³ es alquilo C₁₋₆.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R⁴ es CH₂F o CHF₂.

6. Compuestos según se seleccionan en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₆, fenilo y aminometilo.

7. Compuestos de fórmula (I) seleccionados entre el grupo constituido por:

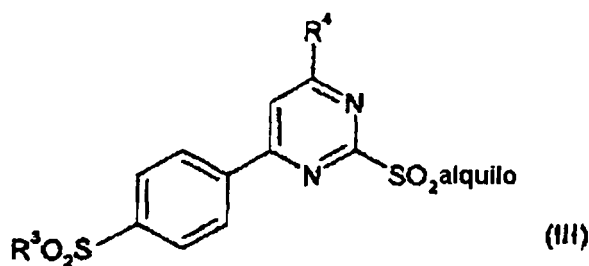
N-butil-4-(fluorometil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina;

N-butil-4-(difluorometil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

(A) hacer reaccionar una amina HNR¹R² de fórmula (II) o un derivado protegido de la misma con un compuesto de fórmula (III)



y a continuación y si es necesario,

(B) interconvertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y/o

5 (C) desproteger un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I).

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 mezclado con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

10

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

15

11. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento del dolor crónico y agudo, fiebre, inflamación, dolor neuropático, transformación celular y neoplástica, crecimiento tumoral metastático, lesión neuronal, contracción del músculo liso inducida por prostanoides, enfermedad hepática, enfermedades oftálmicas, trastornos cognitivos, y enfermedad de reflujo gastroesofágico e ilíaco.

20

12. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 11, para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

25

13. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 12, para el tratamiento del dolor de la zona inferior de la espalda y del cuello, artritis reumatoide y osteoartritis.

30

35

40

45

50

55

60

65