



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 011**

51 Int. Cl.:
C07D 239/30 (2006.01) **C07D 239/48** (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) **C07D 239/36** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) **A61P 29/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03765232 .8**
96 Fecha de presentación : **21.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1542978**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Nuevas moléculas bioactivas.**

30 Prioridad: **22.07.2002 IN MA0548/02**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2011

73 Titular/es:
ORCHID RESEARCH LABORATORIES LIMITED
Orchid Towers 313
Valluvar Kottam High Road Nungambakkam
Chennai 600 034 Tamil Nadu, IN

72 Inventor/es: **Agarwal, Shiv, Kumar;**
Tadiparthi, Ravikumar;
Aggarwal, Pawan y
Shivakumar, Savithiri

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 365 011 T3

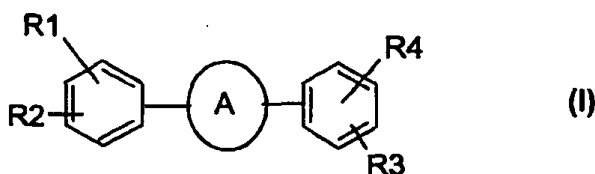
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevas moléculas bioactivas

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, su polimorfos, sus hidratos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que las contienen. La presente invención proporciona más particularmente novedosos derivados de la pirimidina de la fórmula general (I), tal como se define en las reivindicaciones.



La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de los compuestos novedosos antes mencionados de la fórmula (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, su polimorfos, sus hidratos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que las contienen.

Los compuestos novedosos de la presente invención son útiles para el tratamiento de inflamación y enfermedades inmunológicas. En particular los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de inflamación y enfermedades inmunológicas mediadas por citoquinas, tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8 y ciclooxigenasa tal como COX-1, COX-2 y COX-3. Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielogenosa aguda y crónica; enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis, cáncer, daño celular inducido por isquemia, destrucción de células β pancreáticas, osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerativa; anafilaxis; dermatitis por contacto; asma; degeneración muscular; caquetxia; diabetes tipo I y tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesiones por reperfusión isquémica; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; fiebres y mialgias debidas a infecciones; y enfermedades mediadas por VIH-1, VIH-2; VIH-3; citomegalovirus (CMV); influenza; adenovirus; los virus del herpes (incluyendo VSH-1, VSH-2) y virus del herpes zóster.

30 Antecedentes de la invención

Se ha informado que la enzima ciclooxigenasa existe en tres isoformas, a saber, COX-1, COX-2 y COX-3. La enzima COX-1 es esencial y primariamente responsable de la regulación de los fluidos gástricos mientras que la enzima COX-2 está presente en todos los niveles basales y se informa que tiene un papel principal en la síntesis de la prostaglandina para la respuesta inflamatoria. Se sabe que estas prostaglandinas causan inflamación en el cuerpo. Por lo tanto, si la síntesis de estas prostaglandinas se detiene mediante la inhibición de la enzima COX-2, pueden tratarse la inflamación y sus trastornos relacionados. La COX-3 posee actividad de ciclooxigenasa dependiente de la glicosilación. La comparación de la actividad a la COX-3 canina con la COX-1 y COX-2 murinicas demostraron que esta enzima se inhibe selectivamente por fármacos analgésicos/antipiréticos tales como acetaminófen, fenacetina, antipirina y dipirona, y es inhibida en forma muy potente por algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Así, la inhibición de COX-3 representaría un mecanismo central primario mediante el cual estos fármacos disminuyen el dolor y posiblemente la fiebre. Informes recientes indican que los inhibidores de la enzima COX-1 causan úlceras gástricas, mientras que los inhibidores selectivos de las enzimas COX-2 y COX-3 no poseen esta función y por lo tanto se encuentran más seguros.

La presente invención esta relacionada con el tratamiento de enfermedades inmunológicas o inflamación, principalmente aquellas enfermedades que son mediadas por citoquinas o ciclooxigenasa. Los elementos principales del sistema inmune son macrófagos o células que presentan antígenos, células T y células B. El papel de otras células inmunes tales como las células NK, los basófilos, células mastoides y células dendríticas son bien conocidos,

pero su papel en los trastornos inmunológicos primarios es incierto. Los macrófagos son mediadores importantes tanto de la inflamación como en el aporte de la “ayuda” necesaria para la estimulación y proliferación de las células T. Lo que es más importante, los macrófagos hacen IL-1, IL-12 y TNF- α todos los cuales son moléculas proinflamatorias potentes y también proporcionan ayuda para las células T. Además, la activación de los macrófagos da como resultado la inducción de enzimas, tales como ciclooxigenasa-2 (COX-2) y ciclooxigenasa-3 (COX-3), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la producción de radicales libres capaces de dañar células normales. Muchos factores activan los macrófagos, incluyendo productos bacterianos, super antígenos e interferon gamma (IFN γ). Se cree que las fosfotirosina quinasas (PTKs) y otras quinasas celulares no definidas están involucradas en el proceso de activación.

Las citoquinas son moléculas secretadas por células inmunes que son importantes en la mediación de respuestas inmunes. La producción de citoquinas puede llevar a la secreción de otras citoquinas, funciones celulares alteradas, división o diferenciación celular. La inflamación es la respuesta normal del cuerpo a las lesiones o infecciones. Sin embargo, en las enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, procesos inflamatorios patológicos pueden llevar a morbilidad y mortalidad. El factor alfa (TNF- α) de la necrosis tumoral por citoquinas juega un papel central en la respuesta inflamatoria y esta señalado como un punto de intervención en la enfermedad inflamatoria. El TNF- α es una hormona polipéptidica liberada por macrófagos activados y otras células. En concentraciones bajas, el TNF- α participa en la respuesta inflamatoria protectora activando leucocitos y promocionando su migración a los sitios extravasculares de la inflamación (Moser et al., J. Clin. Invest. 83, 444 – 55, 1989). En concentraciones más altas, el TNF- α puede actuar como un pirogéno potente e inducir la producción de otras citoquinas proinflamatorias (Haworth et al., Eur. J. Immunol., 21, 2575 – 79, 1991; Brennan et al., Lancet, 2, 244 – 7, 1989). El TNF- α también estimula la síntesis de proteínas de fase aguda. En la artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta aproximadamente el 1% de la población adulta de los Estados Unidos, el TNF- α media la cascada de citoquina que lleva hasta el daño y destrucción de las articulaciones (Arend et al., Arthritis Rheum., 38, 151 – 60, 1995). Los inhibidores del TNF- α , incluyendo los receptores de TNF solubles (etanercept) (Goldenberg, Clin Ther., 21, 75 -87, 1999) y el anticuerpo anti TNF- α (infliximab) (Luong et al., Ann Pharmacother.), 34, 743 – 60, 2000) han sido aprobados recientemente por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), como agentes para el tratamiento de artritis reumatoidea.

Niveles elevados de TNF- α también han estado implicados en muchos otros trastornos y condiciones de enfermedad, incluyendo caquetxia, síndrome de choque séptico, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, etc.

Niveles elevados de TNF- α y/o IL-1 son los niveles basales han estado implicados en la mediación o exacerbación de un cierto número de estados enfermizos incluyendo artritis reumatoide, osteoporosis; mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielogena aguda y crónica; destrucción de células β pancreáticas, osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerativa; anafilaxis; dermatitis por contacto; asma; degeneración muscular; caquetxia; diabetes tipo I y tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesiones por reperfusión isquémica; aterosclerosis; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; fiebre y mialgias debidas a infecciones; y enfermedades mediadas por VIH-1, VIH-2; VIH-3; citomegalovirus (CMV); influenza; adenovirus; los virus de herpes (incluyendo VSH-1, VSH-2) y virus del herpes zóster también son exacerbadados por TNF- α .

Puede verse que los seguidores de TNF- α son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades. Los compuestos que inhiben el TNF- α han sido descritos en varias patentes.

La producción excesiva de IL-6 esta implicada en diversos estados enfermizos, por lo que es altamente deseable desarrollar compuestos que inhiban la secreción de IL-6. Los compuestos que inhiben el IL-6 han sido descritos en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6, 004,813; 5, 527,546 y 5, 166,137.

La citoquina IL-1 β también participa en la respuesta inflamatoria. Estimula la proliferación de timocitos, la actividad del factor de crecimiento de fibroblastos, y la liberación de prostaglandina a partir de las células sinoviales. Los niveles elevados o no regulados de la citoquina IL-1 β han sido asociados con un cierto número de enfermedades inflamatorias y otros estados enfermizos, incluyendo pero no limitándose al síndrome de distensión respiratoria en adultos, alergia, enfermedad de Alzheimer, etc. Puesto que la producción de IL-1 β está asociada con numerosas condiciones enfermizas, es deseable desarrollar compuestos que inhiban la producción o actividad de IL-1 β .

En modelos de artritis reumatoide en animales, las inyecciones intraarticulares múltiples de IL-1 han llevado a una forma aguda y destructiva de la artritis (Chandrasekhar et al., Clinical Immunol Immunopathol., 55, 382, 1990). En estudios utilizando células sinoviales reumatoides cultivadas, el IL-1 es un inductor más potente de la estromelina

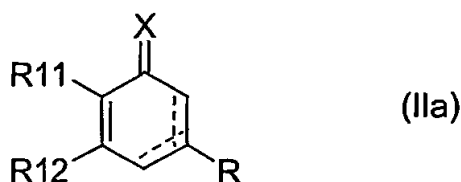
que el TNF- α (Firestein, Am. J. Pathol., 140, 1309, 1992). En sitios de inyección local, se ha observado emigración de neutrófilos, linfocitos y monocitos. La emigración se atribuye a la inducción de quimioquinas (por ejemplo, IL-8), y la superregulación de moléculas de adhesión (Dinarello, Eur. Citokine Net., 5, 517 – 531, 1994).

En artritis reumatoide, tanto IL-1 como en TNF- α inducen los sinoviositos y los condrocitos para producir colagenasa y proteasas naturales lo que lleva a la destrucción de los tejidos dentro de las articulaciones artríticas. En un modelo de artritis (artritis inducida por colágeno (CIA) en ratas y ratones) la administración intraarticular de TNF- α bien sea antes o después de la inducción de CIA llevo a una aparición acelerada de artritis y a un trascurso más severo de la enfermedad (Brahm et al., Lymphokine Citokine Res., 11, 253, 1992; y Cooper, Clin. Exp. Immunol. 898, 244, 1992).

El IL-8 ha estado implicado en la exacerbación y/o en la causa de muchos estados de enfermedad en los cuales la infiltración masiva de neutrófilos en los sitios de inflamación o lesión (por ejemplo, isquemia) es mediada por la naturaleza quimiotactica del IL-8, incluyendo, pero no limitándose a, los siguientes: asma, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de distensión respiratoria en adultos, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis y glomerulonefritis. Además del efecto de quimiotaxis sobre los neutrófilos, el IL-8 tiene también la capacidad de activar los neutrófilos. Así, la reducción de los niveles de IL-8 puede llevar a una infiltración disminuida de los neutrófilos.

Se dan aquí algunas pocas referencias de la técnica anterior que divulgan los compuestos de pirimidina más cercanos:

i) La Patente de los Estados Unidos No. 6, 420,385 divulga los compuestos novedosos de la fórmula (IIa)



Donde

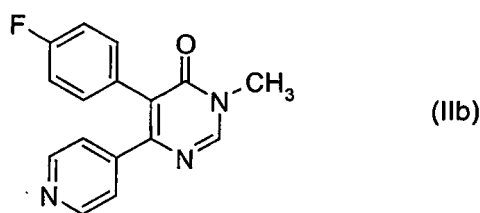


representa

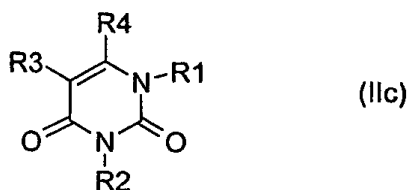


X es O, S o NR₅; R₁ y R₂ representan cada uno independientemente --Y o --Z--Y, y R₃ y R₄ cada uno independientemente --Z--Y o R₃ es un radical hidrógeno; asumiendo que R₄ es diferente de un radical arilo sustituido, (arilo sustituido)metilo o (arilo sustituido) etilo; donde cada Z es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; Y es independientemente un hidrógeno; halo, ciano, nitro, etc., R₅ es independientemente un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, etc. opcionalmente sustituido, R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Un ejemplo de estos compuestos se muestra en la fórmula (IIb)

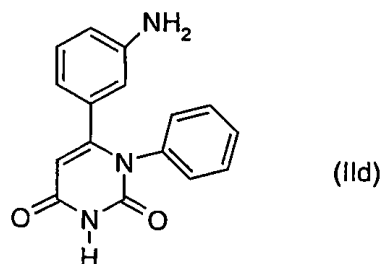


ii) DE 2142317 divulga derivados uracilo hipnóticos de la fórmula (IIc)

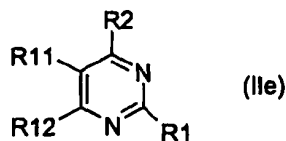


donde R₁ es H, alquilo, alqueno, dialquilaminoalquilo, o aralquilo; R₂ es H, alquilo, arilo, o halógeno; R₃ es alquilo, alqueno, cicloalquilo, aralquilo, aralqueno, o arilo, R₄ es alquilo, alqueno, cicloalquilo, aralquilo, arilo, etc.

5 Un ejemplo de estos compuestos se muestra en la fórmula (IIId)

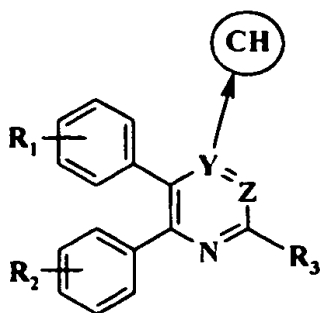


10 iii) Las patentes de los Estados Unidos Nos. 6, 420,385 y 6, 410,729 divulgan compuestos novedosos de la fórmula (IIe)



15 donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente -Z-Y, preferably, R₂ es un radical de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, halo, hidroxilo, amino, etc., Z es independientemente a bond, alquilo, alqueno etc., Y es independientemente un radical hidrógeno, halo, nitro radical; R₂₀ es independientemente (1) alquilo, alqueno, heterociclilo radical, arilo, heteroarilo; R₂₁ es independientemente radical hidrógeno, R₂₀; R₂₂ es independientemente hidrógeno, heterociclilo, arilo o heteroarilo .

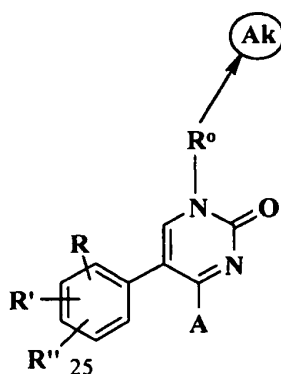
WO 9202513 divulga compuestos de la fórmula:



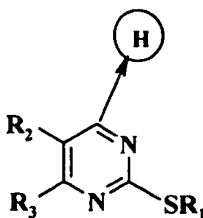
20 donde Y y Z son CH o N.

US 3772288 divulga compuestos de la siguiente fórmula, donde el átomo de nitrógeno en la 1ª posición del anillo de pirimidona siempre está sustituido por alquil:

25



US 4438117 divulga una estructura según Markush, donde la 6ª posición del anillo de pirimidina siempre es hidrógeno (Y = CH), como se muestra en la fórmula más abajo.

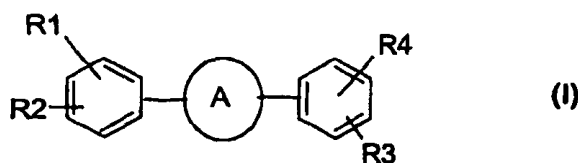


5 Objetivo de la invención

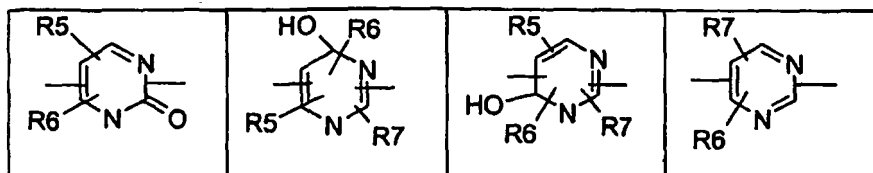
Hemos enfocado nuestra investigación en la identificación de inhibidores selectivos de COX-1, COX-2 y COX-3, los cuales están exentos de cualquier efecto colateral normalmente asociado con agentes antiinflamatorios. Nuestros esfuerzos sostenidos han dado como resultado nuevos compuestos de la fórmula (I). Los derivados pueden ser
 10 útiles en el tratamiento de la inflamación y enfermedades inmunológicas. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de inflamación y enfermedades inmunológicas mediadas por citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8 y ciclooxygenasa tales como COX-1, COX-2 y COX-3. Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielogenosa aguda y crónica; enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis;
 15 cáncer, daño celular inducido por isquemia, destrucción de células β pancreáticas, osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerativa; anafilaxis; dermatitis por contacto; asma; degeneración muscular; caquetxia; diabetes tipo I y tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesión por reperusión isquémica; aterosclerosis; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome
 20 de choque tóxico; fiebre, y mialgias debidas a infecciones; y enfermedades mediadas por VIH-1, VIH-2; VIH-3; citomegalovirus (CMV); influenza; adenovirus; los virus de herpes (incluyendo VSH-1, VSH-2) y virus de herpes zóster.

25 Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con novedosos derivados de pirimidina de la fórmula (I)



5 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes e independientemente (C₁-C₆) alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, seleccionado de fenilo y naftilo; ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo, heterociclijo, acilo, aciloxi, ciclo(C₃-C₆)alquilo, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, alcoxialquilo, sulfamoilo, ácido carboxílico y derivados de ácido carboxílico seleccionados de ésteres, amidas y haluros de ácido; A representa derivados de pirimidina de la fórmula



10 donde R₅, R₆, R₇, pueden ser iguales o diferentes y representan grupos, hidrógeno, nitro, nitroso, formilo, azido, halo, o sustituidos o no sustituidos seleccionado de (C₁-C₆)alquilo, alcoxi, acilo, ciclo(C₃-C₆)alquilo, haloalquilo, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilosulfonilo, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, alcoxialquilo, sulfamoilo, ácido carboxílico y derivados de ácido
15 carboxílico seleccionado de ésteres, amidas y haluros de ácido; el grupo pirimidina puede estar enlazado al fenilo a través del átomo de carbono o nitrógeno; donde en la estructura (iv) R₆ y R₇ no son hidrógeno; donde en la estructura (i) cuando N está sustituido, la sustitución no es alquilo.

Descripción detallada de la invención

20 Grupos adecuados representados por R₁, R₂, R₃, R₄, se seleccionan de de hidrógeno, hidroxilo, nitro, nitroso, formilo, azido, átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo; o grupo alquilo (C₁-C₆) lineales o no lineales sustituidos o no sustituidos, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo y similares; haloalquilo tales como clorometilo, cloroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, diclorometilo,
25 dicloroetilo, los cuales pueden ser sustituidos; grupo arilo tales como fenilo o naftilo, el grupo arilo puede ser sustituido; ciclo (C₃-C₆) grupo alquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, el grupo cicloalquilo puede ser sustituido; acilo group tales como -C(=O)CH₃, -C(=O)C₂H₅, -C(=O)C₃H₇, -C(=O)C₆H₁₃, -C(=S)CH₃, -C(=S)C₂H₅, -C(=S)C₃H₇, -C(=S)C₆H₁₃, benzoilo, los cuales pueden ser sustituidos; grupo (C₁-C₆) alcoxi lineal o ramificado, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi; grupo ariloxi tales como fenoxi, naftoxi, el grupo ariloxi
30 puede ser sustituido; aralcoxi group tales como benciloxi, feniloxi, los cuales pueden ser sustituidos; grupos aciloxi tales como MeCOO-, EtCOO-, PhCOO-, los cuales pueden ser sustituidos; grupos heterociclijo tales como pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, el grupo heterociclijo puede estar sustituido; grupo heteroarilo puede ser un sistema mono o fusionado tales como piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo, pirazina, piperazina, benzopirranilo, benzofuranilo,
35 benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzopirrolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, el grupo arilo puede ser sustituido; grupos aralquilo tales como bencilo, feniletilo, fenil propilo, los cuales pueden ser sustituidos; amino, los cuales pueden ser sustituidos; hidrazina, los cuales pueden ser sustituidos; grupos monoalquilamino tales como -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHC₆H₁₃, y similares, los cuales pueden ser sustituidos; grupos dialquilamino tales como -N(CH₃)₂, -NCH₃(C₂H₅), -N(C₂H₅)₂, los cuales pueden ser sustituidos; grupos acilamino tales como -NHC(=O)CH₃, -NHC(-O)C₂H₅, -NHC(=O)C₃H₇, -NHC(=O)C₆H₁₃, los cuales pueden ser sustituidos; grupos
40 alcoxycarbonilo tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, el grupo alcoxycarbonilo puede ser sustituido; grupos ariloxycarbonilo tales como fenoxycarbonilo, naftoxycarbonilo, el grupo puede ser sustituido; grupos alquilosulfonilo tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, el grupo alquilosulfonilo puede ser sustituido; grupos arilsulfonilo tales como fenilsulfonilo o naftilsulfonilo, los grupos arilsulfonilo pueden ser sustituidos; grupos alquilosulfonilo tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, el grupo alquilosulfonilo puede ser sustituido; los grupos arilsulfonilo tales como fenilsulfonilo o naftilsulfonilo, el grupo arilsulfonilo puede ser sustituido; grupos alquiltio tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, el grupo alquiltio puede ser sustituido; grupos ariltio tales como feniltio, o naftiltio, el grupo

ariltio puede ser sustituido; grupos alcoialquilo tales como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, los cuales pueden ser sustituidos; sulfamoilo; ácido carboxílico o sus derivados tales como ésteres, amidas y haluros de ácido.

- 5 Grupos adecuados representados por R₅, R₆ y R₇ se seleccionan de de hidrógeno, nitro, nitroso, formilo, azido, halo; grupo alquilo (C₁-C₆) lineales o no lineales sustituidos o no sustituidos, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo; grupo lineal o ramificado (C₁-C₆) alcoxi, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi; grupos acilo tales como -C(=O)CH₃, -C(=O)C₂H₅, -C(=O)C₃H₇, -C(=O)C₆H₁₃, -C(=S)CH₃, -C(=S)C₂H₅, -C(=S)C₃H₇, -C(=S)C₆H₁₃, benzoilo, los cuales pueden ser sustituidos; ciclo (C₃-C₆) grupo alquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, el grupo cicloalquilo puede ser sustituido; haloalquilo tales como clorometilo, cloroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, diclorometilo, dicloroetilo, los cuales pueden ser sustituidos; amino, los cuales pueden ser sustituidos; hidrazina, los cuales pueden ser sustituidos; grupos alcoialquilo tales como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, los cuales pueden ser sustituidos; monoalquilamino tales como -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHC₆H₁₃, y similares, los cuales pueden ser sustituidos; grupos dialquilamino tales como -N(CH₃)₂, -NCH₃(C₂H₅), -N(C₂H₅)₂, los cuales pueden ser sustituidos; grupos acilamino tales como -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)C₂H₅, -NHC(=O)C₃H₇, -NHC(=O)C₆H₁₃, los cuales pueden ser sustituidos; grupos alquilosulfonilo tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, el grupo alquilosulfonilo puede ser sustituido; grupos arilsulfonilo tales como fenilsulfonilo o naftilsulfonilo, el grupo arilsulfonilo puede ser un grupo sustituido alquilosulfonilo tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, el grupo alquilosulfonilo puede ser sustituido; grupos arilsulfonilo tales como fenilsulfonilo o naftilsulfonilo, el grupo arilsulfonilo puede ser sustituido; grupos alquiltio tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, el grupo alquiltio puede ser sustituido; grupos ariltio tales como feniltio, o naftiltio, el grupo ariltio puede ser sustituido; grupos ariloxicarbonilo tales como fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, el grupo ariloxicarbonilo puede ser sustituido; grupos alcoxicarbonilo tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, el grupo alcoxicarbonilo puede ser sustituido; sulfamoilo; ácido carboxílico o sus derivados tales como ésteres, amidas y haluros de ácido.

- 30 Cuando los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ están sustituidos, los sustituyentes pueden ser seleccionados de de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, azido, nitroso, amino, hidrazina, formilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, aciloxiacilo, heterocicilo, heteroarilo, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, sulfamoilo, grupos alcoialquilo o ácidos carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos seleccionados de ésteres, amidas y haluros de ácido; y estos sustituyentes son como se define más arriba.

- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen metales alcalinos tales como Li, Na y K, metales alcalinotérreos como Ca y Mg, sales de bases orgánicas tales como dietanolamina, α-feniletilamina, bencilamida, piperidina, morfolina, piridina, hidroxietilpirrolidina, hidroxietilpiperidina, colina y similares, sales de amonio o amonio sustituido, sales de aluminio. Las sales también incluyen sales de aminoácidos tales como glicina, alanina, cistina, cisteína, lisina, arginina, fenilalanina, guanidina, etc. Las sales pueden incluir sales de adición ácida cuando se ha apropiado las cuales son, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, pantoatos, metanosulfonatos, tosilatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencenosulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos, cetoglutaratos. Solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprender otros solventes de cristalización tales como alcoholes.

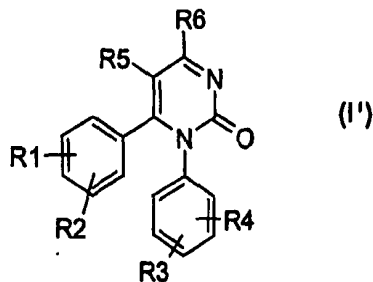
45 Compuestos representativos de acuerdo con la presente invención incluyen:

- 45 4-Cloro-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Cloro-6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Cloro-6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Cloro-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Cloro-5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 50 4-Cloro-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 2,4-Dicloro-5,6-difenilpirimidina;
 2,4-Dicloro-6-(4-metilfenil)-5-fenilpirimidina;
 6-(4-Clorofenil)-2,4-dicloro-5-fenilpirimidina;
 5-(4-Clorofenil)-2,4-dicloro-6-fenilpirimidina;

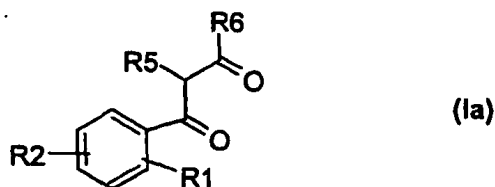
- 2,4-Dicloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirimidina;
 2,4-Dicloro-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina;
 2,4-Dicloro-6-(4-clorofenil)-5-[4-(metiltio)fenil] pirimidina;
 2,4-Dicloro-5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirimidina;
 5 4-Azido-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Azido-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Azido-5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Azido-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 2,4-Diazido-5,6-difenilpirimidina;
 10 2,4-Diazido-5-(4-clorofenil)-6-fenilpirimidina;
 4-Hidrazino-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Hidrazino-6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Hidrazino-6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 15 5-(4-Clorofenil)-4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 5-(4-Fluorofenil)-4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 2-Cloro-5,6-difenil-4-hidrazinopirimidina;
 2-Cloro-4-hidrazino-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina;
 2,4-Dihidrazino-5,6-difenilpirimidina;
 20 2,4-Dihidrazino-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina;
 N'-[5,6-Difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N'-[6-(4-Metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N'-[6-(4-Fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N'-[6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 25 N'-[5-(4-Clorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N'-[5-(6-Fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N'-[5-(4-Clorofenil)-[6-(4-metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]trifluoroacetohidrazida;
 4-Cloro-1,6-difenilpirimidina-2(1H)-ona;
 4-Azido-6-[4-(metiltio)fenil]-1-fenilpirimidin-2(1H)-ona;
 30 4-[3-(4-Clorofenil)-2-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 6-[4-(Metilsulfonyl)fenil]-1-p-tolil-4-(trifluorometil)pirimidin-2(1H)-ona;
 4-Azido-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-p-tolil-pirimidin-2(1H)-ona;
 4-(6-Azido-3-metoxifenil-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-(6-Azido-4-metoxifenil-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 35 2-Cloro-5-(4-clorofenil)-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]pirimidina;
 6-[(4-Metiltio)fenil]-1-fenil-4-(trifluorometil)pirimidin-2(1H)-ona;
 4-(2-Oxo-3-fenil-6-trifluorometil-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-Metiltio-5,6-bis(p-tolil)pirimidina;
 4-Metiltio-5,6-difenil-pirimidin-2-ol;
 40 4-Metilsulfonyl-5,6-bis(p-tolil)pirimidina;
 1,6-Difenil-4-(trifluorometil)pirimidin-2(1H)-ona;
 4-(2-Hidroxi-6-metiltio-5-fenilpirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-Metiltio-6-[4-(metiltio)fenil]-5-fenilpirimidina;
 2-Cloro-4-metiltio-5,6-bis(p-tolil)pirimidina;
 45 2-Cloro-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]-5-p-tolil-pirimidin-2-ol;
 5-(4-Bromofenil)-2-cloro-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]pirimidina;
 5-(2-Bromofenil)-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]pirimidin-2-ol;
 4-(2-Cloro-6-metiltio-5-fenilpirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 2-Cloro-4,5-bis-(4-metoxifenil)-6-(metiltio)pirimidina;
 50 2-Cloro-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]-5-fenilpirimidina;
 2,4-Diazido-6[(4-metiltio)fenil]-5-fenilpirimidina;
 2,4-Diazido-5-(4-bromofenil)-6-(4-metiltiofenil)pirimidina;
 4-Cloro-6- [(4-metilsulfonyl)fenil]-1-fenilpirimidin-2(1H)-ona;
 4-Azido-1-(2-fluorofenil)-6-[(4-metiltio)fenil]-pirimidin-2(1H)-ona;

2-[(4-Metilsulfonyl)fenil]-6-trifluorometil-3-[(4-trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirimidin-4-ol;
 5-(3-Fluorofenil)-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]pirimidin-2-ol and
 4-(6-Hidroxi-6-metil-2-p-tolil-4-trifluorometil-6H-pirimidin-1-l)benzenosulfonamida.

5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula (I) que tienen la fórmula (I')

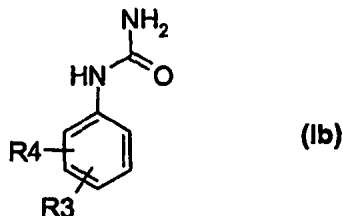


Donde todos los símbolos son como se definió anteriormente y puede prepararse mediante un proceso que comprende condensar un compuesto de la fórmula (Ia)



10

donde todos los símbolos son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (Ib)



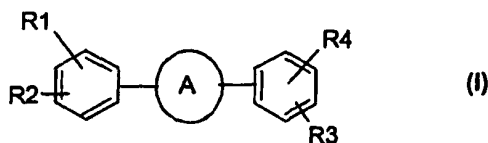
Donde todos los símbolos son como se definió anteriormente.

15

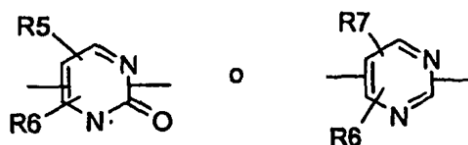
La reacción del compuesto de la fórmula (Ia) con el compuesto de la fórmula (Ib) puede llevarse a cabo utilizando solventes apropiados tales como tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, o-diclorobenceno, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, metanol, alcohol isopropílico, tert-butilalcohol, ácido acético, ácido propiónico, etc, o una mezcla de los mismos. La reacción de condensación se lleva a cabo en condiciones ácidas utilizando ácidos minerales u orgánicos, o condiciones básicas utilizando carbonatos, bicarbonatos, hidruros, hidróxidos, alquilos y alcóxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, o por reacción directa. La reacción se lleva a cabo utilizando catalizadores de transferencia de fase como por ejemplo cloruro de trietilbencilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, cloruro de tricaprilmetilamonio (aliquat 336). La reacción se lleva a cabo usualmente bajo enfriamiento en condiciones de reflujo. El producto final es purificado utilizando técnicas cromatográficas o por recristalización.

25

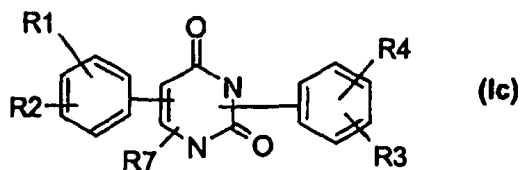
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula (I)



Donde A representa



5 donde R⁶ representa un átomo de halógeno, R⁵ y R⁷ son como se define más arriba pudiéndose preparar mediante la conversión del compuesto de la fórmula (Ic)

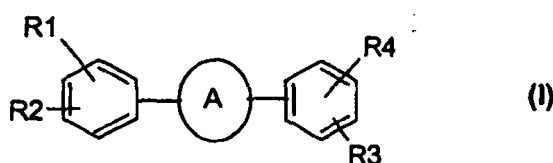


donde todos los símbolos son como se define anteriormente.

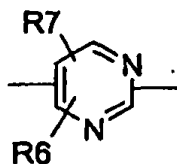
10 El compuesto de la fórmula (Ic) se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en nuestras solicitudes PCT Nos. PCT/IB03/01287 y PCT/IB03/01289.

15 La conversión del compuesto de la fórmula (Ic) se lleva a cabo usando reactivos tales como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo en la presencia o ausencia de solventes tales como tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo diclorometano, dicloroetano, o-diclorobenceno, difenil éter o una mezcla de los mismos, en presencia o ausencia de dimetilformamida, N,N-dimetilanilina, N,N-dietil anilna. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 20°C a temperaturas de reflujo por un periodo en el rango de 2 a 12 h.

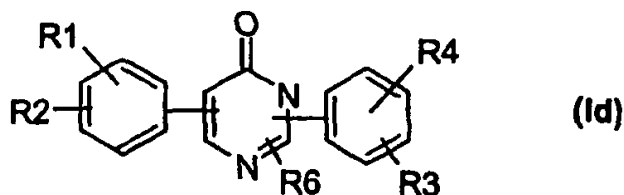
20 En aun otra realización de la presente invención, se provee un proceso para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula (I)

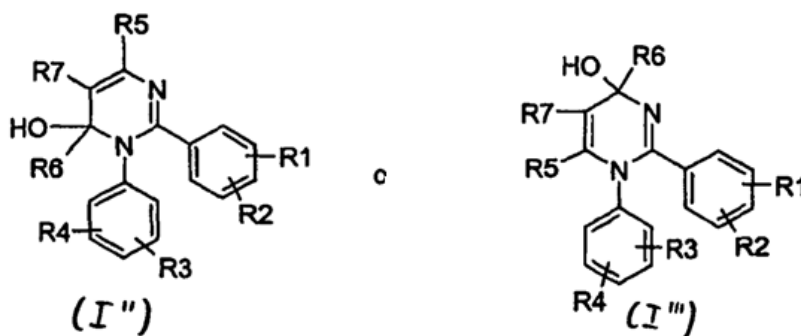


donde A representa



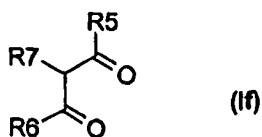
25 donde cualquiera de R⁷ representa un átomo de halógeno y R⁶ es como se definió anteriormente pudiéndose preparar mediante la conversión del compuesto de la fórmula (Id)



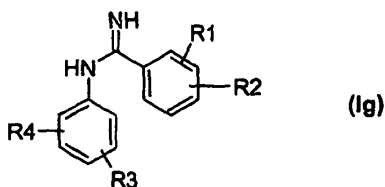


donde todos los símbolos son como se define anteriormente puede prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (If)

5



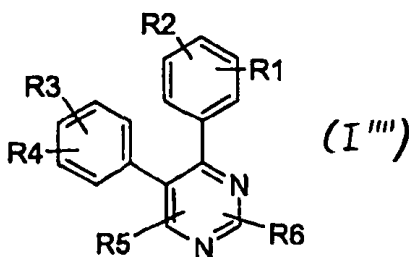
donde todos los símbolos son como se define anteriormente con un compuesto de la fórmula (Ig)



10 donde todos los símbolos son como se define anteriormente.

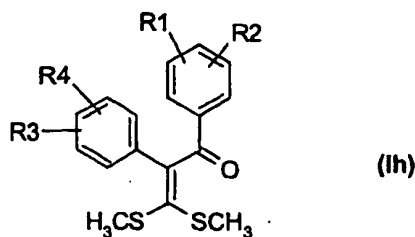
La reacción del compuesto de la fórmula (If) con el compuesto de la fórmula (Ig) puede llevarse a cabo usando solventes apropiados como tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo diclorometano, dicloroetano, o-diclorobenceno, acetona, etilacetato, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, metanol, isopropilalcohol, tert-butilalcohol, ácido acético, ácido propiónico, difenil éter etc., una mezcla de los mismos. La reacción de condensación se lleva a cabo usando condiciones ácidas: ácidos minerales u orgánicos, o condiciones básicas viz. carbonatos, bicarbonatos, hidruros, hidróxidos, alquilos y alcóxidos de metales alcalinos y metales alcalinos térreos o por reacción neta. La reacción se lleva a cabo usando catalizadores de transferencia de fase viz. trietilbencilamonio cloruro, tetrabutilamonio bromuro, tetrabutilamonio hidrogenosulfato, tricaprilmilmetilamonio cloruro (aliquat 336). La reacción se lleva a cabo usando ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, ácido sulfúrico. La reacción se lleva a cabo usualmente bajo enfriamiento a condiciones de reflujo. El producto final se purifica usando técnicas cromatográficas o por recristalización.

25 De acuerdo aun con otra realización de la presente invención, se provee un proceso para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula (I) que tienen la fórmula (I''''')



donde todos los símbolos son como se define anteriormente, lo que comprende

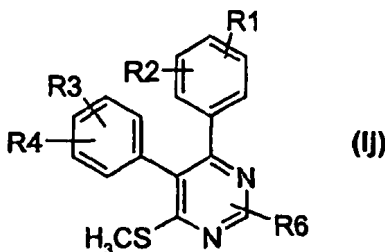
i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ih)



5 donde todos los símbolos son como se define anteriormente con un compuesto de la fórmula (Ii)



donde R⁶ es como se definió anteriormente para producir un compuesto de la fórmula (Ij)



y

10 ii) convertir el compuesto de la fórmula (Ij) para producir un compuesto de la fórmula (I) donde todos los símbolos son como se define anteriormente por reacción con un reactivo nucleofílico adecuado.

15 La reacción del compuesto de la fórmula (Ii) con el compuesto de la fórmula (Ij) puede llevarse a cabo usando solventes apropiados como tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, o-diclorobenceno, acetona, etilacetato, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, metanol, isopropilalcohol, tert-butilalcohol, ácido acético, ácido propiónico, difenil éter etc., una mezcla de los mismos. La reacción de condensación se lleva a cabo usando condiciones ácidas: ácidos minerales u orgánicos, o condiciones básicas viz. carbonatos, bicarbonatos, hidruros, hidróxidos, alquilos y alcóxidos de metales alcalinos y metales alcalinos térreos o por reacción neta. La reacción se lleva a cabo usando catalizadores de transferencia de fase viz. trietilbencilamonio cloruro, tetrabutilamonio bromuro, tetrabutilamonio hidrogenosulfato, tricaprililmetilamonio cloruro (aliquat 336). La reacción se lleva a cabo usualmente bajo enfriamiento a condiciones de reflujo. El producto final se purifica usando técnicas cromatográficas o por recristalización.

25 La conversión del compuesto de fórmula (Ij) al compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo utilizando métodos convencionales.

30 En aún otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de los compuesto de fórmula (I) donde cualquiera de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ representan derivados de hidrazina tales como acilhidrazida que pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I) donde cualquiera de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ representan hidrazina.

35 La reacción se lleva a cabo utilizando reactivos tales como cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, anhídrido tricloroacético y similares. La reacción puede llevarse a cabo en la presencia de solventes tales como tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, o-diclorobenceno, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, difenil éter o una mezcla de los mismos en presencia de una base tales como carbonatos, bicarbonatos, hidruros, hidróxidos, alquilos y alcóxidos de metales alcalinos y metales

alcalinitérreos; bases orgánicas tales como piridina, trietilamina, ácidos tales como ácido perclórico, etc. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el rango de temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo del solvente.

5 De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la conversión de compuestos novedosos de la fórmula (I) donde los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan alquiltio o ariltio en compuestos de la fórmula (I) donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ representan alquilosulfonilo, alquilosulfinilo, aril sulfonilo o aril sulfonilo utilizando reactivos de oxidación adecuados. El oxidante puede seleccionarse entre peroximonosulfato de potasio (Oxone), peróxido de hidrógeno, ter-butilperóxido, reactivo de Jones, un perácido [por ejemplo, ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, etc], ácido crómico, permanganato de potasio, peryodato de metales alcalinos (por ejemplo, peryodato de sodio, etc.), monoperoxifitalato de magnesio, tetróxido de osmio/N-metilformolina-N-óxido, tungstato de sodio. La oxidación se lleva a cabo usualmente en un solvente que no influya adversamente en la reacción tal como ácido acético, diclorometano, acetona, acetato de etilo, cloroformo, agua, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), y una mezcla de los mismos. La reacción se lleva a cabo usualmente
10
15 bajo enfriamiento en condiciones de reflujo.

De acuerdo con aún otra realización de la presente invención se proporciona un proceso para la conversión de compuestos novedosos de la fórmula (I) donde cualquiera de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ representan alquil sulfonilo y pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I) donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ representan un grupo sulfamilo utilizando el procedimiento descrito en la literatura (Huang et al., Tetrahedron Lett. 1994, 39, 7201).
20 Se aprecia que en cualquiera de las reacciones antes mencionadas, cualquier grupo reactivo en la molécula sustrato puede protegerse de acuerdo con la práctica química convencional. Los grupos protectores adecuados en cualquiera de las reacciones antes mencionadas son los que se utilizan de forma convencional en la técnica. Los métodos de formación y eliminación de tales grupos protectores son aquellos métodos convencionales apropiados para la molécula que está siendo protegida.
25

Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con uno a cuatro equivalentes de una base tal como hidróxido de sodio, metóxido de sodio, isopropóxido de sodio, hidruro de sodio, t-butóxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, en solventes tales como éter,
30 tetrahidrofurano, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Puede utilizarse una mezcla de solventes. Bases orgánicas tales como dietanolamina, alfa-feniletilamina, bencilamina, piperidina, morfolina, piridina, hidroxietilpiperidina, hidroxietilpiperidina, guanidina, colina, sales de amonio o amonio sustituido, sales de aluminio. Aminoácidos tales como glicina, alanina, cistina, cisteína, lisina, arginina, fenilalanina, etc. pueden utilizarse para la preparación de sales de aminoácidos. Alternativamente, las sales de adición ácida donde sean aplicables se preparan mediante el tratamiento con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido metano sulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido salicílico, ácido hidroxil naftóico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido tartárico y en solventes tales como acetato de etilo, éter, alcoholes, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, etc. También puede utilizarse una mezcla de solventes.
35
40

Los estereoisómeros de los compuestos que forman parte de esta invención pueden prepararse utilizando reactivos en su forma enantiomérica sencilla en el proceso cuando sea posible o llevando a cabo la reacción en presencia de reactivos o catalizadores en su forma enantiomérica sencilla o resolviendo la mezcla de estereoisómeros por métodos convencionales. Algunos de los métodos preferidos incluyen el uso de resolución microbiana, resolviendo
45 las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales tales como ácido mandélico, ácido camforsulfónico, ácido tartárico, ácido láctico, cuando sea aplicable o bases quirales tales como brucina, alcaloides de la cinchona y sus derivados. Los métodos utilizados comúnmente están compilados por Jaques et al in "Enantiomers, Racemates y Resolution" (Wiley Interscience, 1981). Más específicamente el compuesto de la fórmula (I) puede convertirse en una mezcla 1:1 de amidas diastereoméricas por tratamiento con aminas, aminoácidos, aminoalcoholes quirales
50 derivados a partir de aminoácidos; pueden emplearse condiciones convencionales de reacción para convertir el ácido en una amida; los diastereoméros pueden ser separados bien sea por cristalización fraccionada o por cromatografía en los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) que puede prepararse hidrolizando la amida diastereomérica pura.

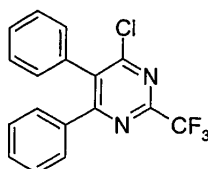
- 5 Diversos polimorfos del compuesto de fórmula general (I) que forma parte de esta invención puede prepararse por cristalización del compuesto de la fórmula (I) bajo condiciones diferentes. Por ejemplo, utilizando solventes diferentes utilizados comúnmente o sus mezclas para recristalización; cristalizaciones a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento, variando desde enfriamiento muy rápido hasta muy lento durante las cristalizaciones. Los polimorfos también pueden obtenerse calentando o fundiendo el compuesto seguido por un enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría diferencial de barrido, difracción en polvo de rayos X u otras tales técnicas.
- 10 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) que forman parte de esta invención pueden prepararse por métodos convencionales tales como disolviendo los compuestos de la fórmula (I) en solventes tales como agua, metanol, etanol, mezcla de solventes tales como acetona:agua, dioxano:agua, N,N-dimetilformamida: agua, preferiblemente agua y recristalizando mediante el uso de diferentes técnicas de cristalización.
- 15 Los compuestos novedosos de la presente invención son útiles para el tratamiento de inflamaciones y enfermedades inmunológicas. Particularmente los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de inflamación y enfermedades inmunológicas mediadas por citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8 y ciclooxigenasa tales como COX-1, COX-2 y COX-3. Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielogenousa aguda y crónica; enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis, cáncer, daño celular inducido por isquemia, destrucción de células β pancreáticas, osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerativa; anafilaxis; dermatitis por contacto; asma; degeneración muscular; caquetxia; diabetes tipo I y tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesiones por reperfusión isquémica; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; fiebre, y mialgias debidas a infecciones; y enfermedades mediadas por VIH-1, VIH-2; VIH-3; citomegalovirus (CMV); influenza; adenovirus; los virus del herpes (incluyendo VSH-1, VSH-2) y virus del herpes zóster.
- 20
- 25
- 30 Los compuestos de la presente invención también pueden poseer propiedades analgésicas y pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos de dolor, tales como hiperalgesia debido a IL-1 en exceso. Los compuestos de la presente invención pueden también evitar la producción de prostaglandinas mediante la inhibición de las enzimas en la ruta humana ácido araquidónico/prostaglandina, incluyendo la ciclooxigenasa.
- 35 Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de la farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluyendo humanos y otros mamíferos.
- 40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la fórmula general (I) como se define más arriba, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables en combinación con los vehículos y diluyentes farmacéuticamente usuales, útiles para el tratamiento de artritis, dolor, fiebre, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, síndrome inflamatorio del intestino, úlceras gastrointestinales, trastornos cardiovasculares incluyendo enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis, cáncer, daño en células inducido por isquemia, daño cerebral particularmente causado por apoplejía, otros trastornos patológicos asociados con radicales libres. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son efectivas en el tratamiento de inflamación y enfermedades inmunológicas, particularmente las mediadas por citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 y ciclooxigenasas tales como COX-1, COX-2 y COX-3.
- 45
- 50 La composición farmacéutica puede estar en las formas empleadas normalmente, tales como tabletas, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones, aerosoles, suspensiones, puede contener agentes saborizantes, endulzantes, etc. en vehículos sólidos o líquidos o diluyentes adecuados, o en medios estériles adecuados para formar soluciones o suspensiones inyectables. Tales composiciones contienen típicamente de 1 a 20%, preferiblemente de 1 a 10% en peso del compuesto activo, siendo el resto de la composición vehículos, diluyentes o solventes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención es presentada con los ejemplos dados más abajo, los cuales se proveen únicamente a manera de ilustración y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1

5

Síntesis de 4-cloro-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina



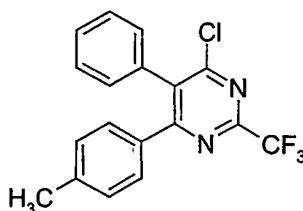
10 El 5,6-Difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (8.0g, 25mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en nuestra solicitud PCT No. IB03/01289) fue sometido a reflujo en oxiclورو fosforoso (15 ml) durante 5 horas y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo-agua y se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido así separado se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía de columna para producir el compuesto del título (6.5g, 76.6%, HPLC pureza 99.8%), pf: 105 - 107°C.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.19 - 7.41 (m, 10H). MS m/z: 335.1 (M⁺).

Ejemplo 2

20

Síntesis de 4-cloro-6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina

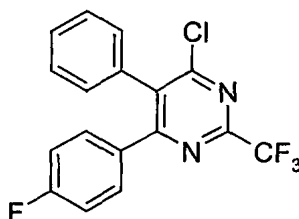


25 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (1.4g, 4.2mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (0.68g, 46 %, HPLC pureza 99.6%), pf: 97 - 100 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.30 (s, 3H), 7.03 - 7.05 (d, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 4H), 7.41 - 7.42 (m, 3H). MS m/z: 349.2 (M⁺).

Ejemplo 3

30

Síntesis de 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil) pirimidina

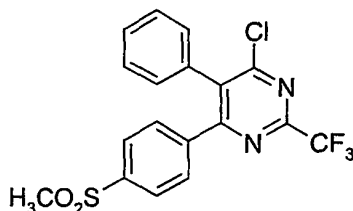


35 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (3.2g, 9.57mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (3.3g, 97.7%, HPLC pureza 99.5%), pf: 67 - 68 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.90 - 6.95 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.39 - 7.44 (m, 5H). MS m/z: 353.2 (M^+).

Ejemplo 4

5 Síntesis de 4-cloro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina

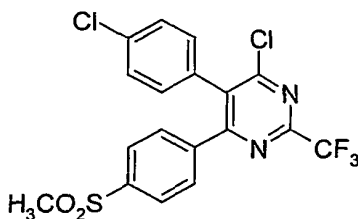


10 El compuesto del título se preparó a partir de 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (3.3g, 8.3mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (2.6g, 76%, HPLC pureza 98.1%), pf: 156 - 159 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.02 (s, 3H), 7.18 - 7.21(d, 2H), 7.42 - 7.45 (m, 3H), 7.56 - 7.58 (d, 2H), 7.81 - 7.83 (d, 2H). MS m/z: 413.1(M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 1138 ($-\text{SO}_2-$).

15 Ejemplo 5

Síntesis de 4-cloro-5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina



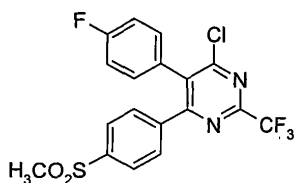
20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (10.5g, 24.4mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (9.3g, 85.32%, HPLC pureza 98.92%), pf: 188 - 190 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.04 (s, 3H), 7.14 - 7.16 (d, 2H), 7.41 - 7.43 (d, 2H), 7.57 - 7.59 (d, 2H), 7.86 - 7.88 (d, 2H). IR (KBr) cm^{-1} : 1135 ($-\text{SO}_2-$).

25

Ejemplo 6

Síntesis de 4-cloro-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina



30

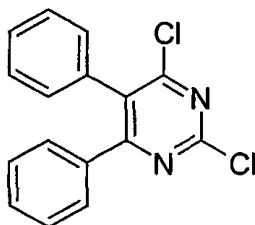
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (0.35g, 0.85mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (0.25g, 68.4%, HPLC pureza 99.6%), pf: 195 - 197 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.04 (s, 3H), 7.11 - 7.21 (m, 4H), 7.56 - 7.58 (d, 2H), 7.85 - 7.87 (d, 2H). MS m/z: 431.2 (M^+).
IR(KBr) cm^{-1} : 1136 ($-\text{SO}_2-$).

Ejemplo 7

5

Síntesis de 2,4-dicloro-5,6-difenilpirimidina



10

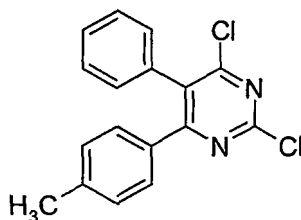
El 5,6-difenil-uracilo (0.21g, 0.8mmol) se sometió a reflujo en oxicluroso fosforoso (3 ml) durante 3 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo-agua y se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido así separado se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.08 g, 34%, HPLC pureza 96.9%), pf: 144 – 146°C

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.16 – 7.39 (m, 10H). MS m/z: 301.1 (M^+).

Ejemplo 8

Síntesis de 2,4-dicloro-6-(4-metilfenil)-5-fenilpirimidina



20

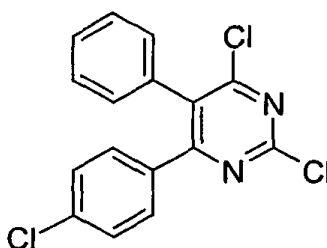
El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-metilfenil)-5-fenil-uracil (0.87g, 3.1mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7(0.38g, 38.6%, HPLC pureza 100%), pf: 130 - 132°C.

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.29 (s, 3H), 7.01 - 7.17 (d, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 4H), 7.38 - 7.40 (d, 3H). MS m/z: 316.8 (M^+).

Ejemplo 9

Síntesis de 6-(4-clorofenil)-2,4-dicloro-5-fenilpirimidina



30

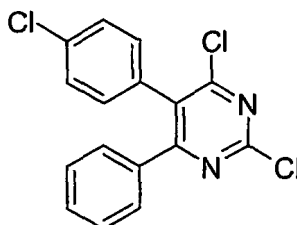
El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-clorofenil)-5-fenil-uracil (0.4g, 1.33mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7 (0.28g, 62.4%, HPLC pureza 98.4%), pf: 129 - 131°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.15 - 7.21 (m, 4H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.41 (m, 3H). MS m/z: 336.9 (M^+).

Ejemplo 10

Síntesis de 5-(4-clorofenil)-2,4-dicloro-6-fenilpirimidina

5



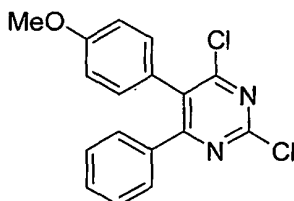
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-clorofenil)-6-fenil-uracil (0.59g, 2mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7 (0.43g, 65.2%, HPLC pureza 100%), pf: 123 - 125°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.10 - 7.13 (d, 2H), 7.24 - 7.36 (m, 7H). MS m/z: 336.9 (M⁺).

10

Ejemplo 11

Síntesis de 2,4-dicloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirimidina



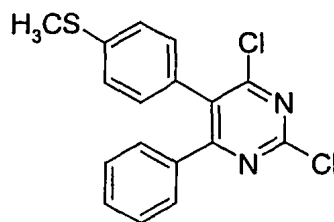
15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-metoxifenil)-6-fenil-uracil (1.5g, 5.1mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7 (1g, 59.2%, HPLC pureza 99.4%), pf: 132 - 134°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.82 (s, 3H), 6.87 - 6.9 (d, 2H), 7.07 - 7.09 (d, 2H), 7.26 - 7.36 (m, 5H). MS m/z: 332.9 (M⁺).

20

Ejemplo 12

Síntesis de 2,4-dicloro-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina



25 El compuesto del título se preparó a partir de 5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenil-uracil (0.28g, 2.6mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7 (0.22g, 68.6%, HPLC pureza 100%), pf: 88 - 90°C.

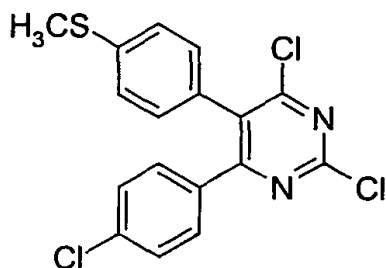
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.49 (s, 3H), 7.06 - 7.08 (d, 2H), 7.2 - 7.36 (m, 7H). MS m/z: 349 (M⁺).

25

Ejemplo 13

Síntesis de 2,4-dicloro-6-(4-clorofenil)-5-[4-(metiltio)fenil] pirimidina

30



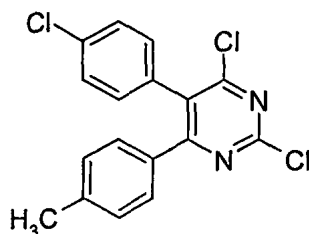
El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-clorofenil)-5-[4-(metiltilio)fenil]uracil (0.4g, 1.1mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7 (0.23g, 52%, HPLC pureza 99.7%), pf: 144 - 146°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.51 (s, 3H), 7.06 - 7.08 (d, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 4H), 7.30 - 7.32 (d, 2H). MS m/z: 381.9 (M⁺).

5

Ejemplo 14

Síntesis de 2,4-dicloro-5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirimidina

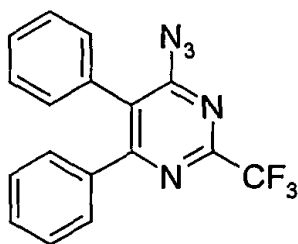


10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-uracil (0.34g, 1.1mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7 (0.25g, 65.8%, HPLC pureza 97.6%), pf: 223 - 225°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.26 (s, 3H), 7.10 - 7.12 (d, 2H), 7.19 - 7.21 (d, 2H), 7.32 - 7.34 (d, 2H), 7.47 - 7.57 (d, 2H). MS m/z: 350.9 (M⁺).

15 Ejemplo 15

Síntesis de 4-azido-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina



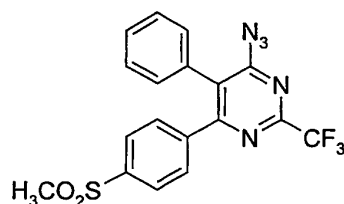
20 Se sometió a reflujo la 4-Cloro-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0.5g, 1.5mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1) en etanol (10 ml) que contenía azida de sodio (0.1 g, 1.5 mmol) durante 8 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre mezcla de hielo-agua. Los sólidos así separados se extrajeron con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.45 g, 88.3%, HPLC pureza 98.5%), pf: 126 - 128°C.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.15 - 7.17 (d, 2H), 7.23 - 7.38 (m, 8H). MS m/z: 342.1(M⁺).

Ejemplo 16

30 Síntesis de 4-azido-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina

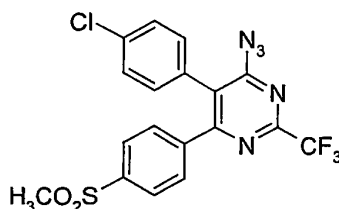


El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0.5g, 1.2mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 15 (0.38g, 74.2%, HPLC pureza 98%), pf: 172 - 175 °C.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.21 (s, 3H), 7.27 - 7.3(d, 2H), 7.38 - 7.39 (d, 3H), 7.54 - 7.56 (d, 2H), 7.84 - 7.86 (d, 2H). MS m/z: 420.1(M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 1151 ($-\text{SO}_2^-$).

Ejemplo 17

- 10 Síntesis de 4-azido-5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina

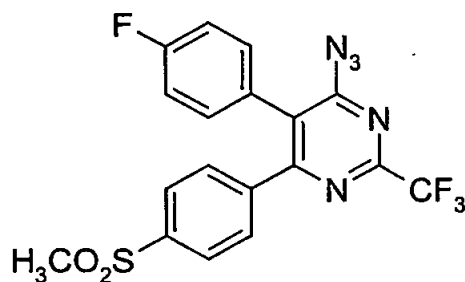


El compuesto del título fue preparado a partir de 4-cloro-5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina (0.75g, 1.68mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 5) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 15 (0.6g, 79%, HPLC pureza 99%), pf: 317 - 320 °C.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.03(s, 3H), 7.08 - 7.10 (d, 2H), 7.36 - 7.38 (d, 2H), 7.56 - 7.58 (d, 2H), 7.85 - 7.87 (d, 2H). MS m/z: 454 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 1148 ($-\text{SO}_2^-$).

Ejemplo 18

- 20 Síntesis de 4-azido-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina

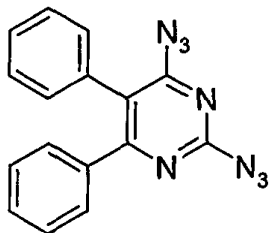


El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina (0.75g, 1.74mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 15 (0.53g, 70%, HPLC pureza 99.38%), pf:285 - 288 °C.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.03(s, 3H), 7.06 - 7.15 (m, 4H), 7.55 - 7.57 (d, 2H), 7.84 - 7.86 (d, 2H). MS m/z: 438.1(M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 1149 ($-\text{SO}_2^-$).

Ejemplo 19

- 30 Síntesis de 2,4-diazido-5,6-difenilpirimidina

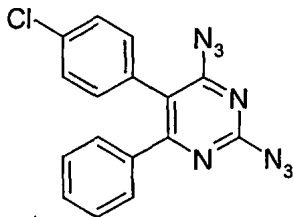


2,4-Dicloro-5,6-difenilpirimidina (0.5g, 1.7mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 7) se sometió a reflujo con azida de sodio (0.24 g, 3.65 mmol) en etanol (10 ml) bajo agitación durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre mezcla hielo-agua. El sólido así separado se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado bajo presión reducida para dar un producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía de columna para producir el compuesto del título (0.21 g, 40.8%), pf: 132 - 136°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.10 - 7.11(m, 2H), 7.20 - 7.22 (m, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 6H). MS m/z: 315.1 (M^+).

Ejemplo 20

Síntesis de 2,4-diazido-5-(4-clorofenil)-6-fenilpirimidina

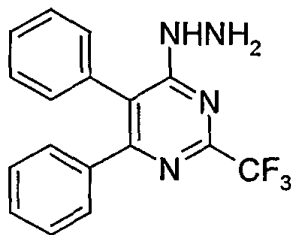


El compuesto del título se preparó a partir de 2,4-dicloro-5-(4-clorofenil)-6-fenilpirimidina (0.3g, 0.89mmol) (obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 10) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 19 (0.15g, 48.2%), pf: 105 - 109°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.04 - 7.07 (d, 2H), 7.24 - 7.34 (m, 7H). MS m/z: 349.1 (M^+).

Ejemplo 21

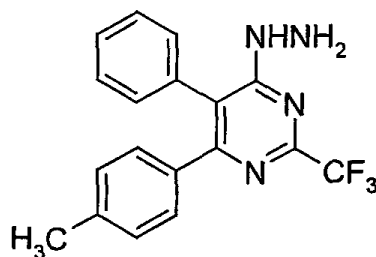
Síntesis de 4-hidrazino-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina



4-Cloro-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina (1.8g, 5.3mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1) se agitó en etanol (10 ml) que contenía hidrato de hidrazina (0.64 g, 12.8 mmol) durante 2 horas a 35°C. Los cristales así obtenidos en la mezcla de reacción se filtraron bajo vacío, se lavaron con etanol (5 ml) y se secaron para producir el compuesto del título (1.7g, 95.7%, HPLC pureza 99.2%), pf: 182 - 186°C.

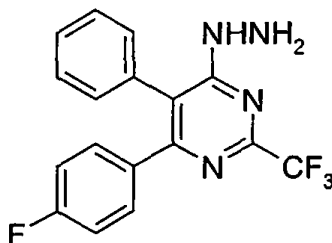
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.0 (bs, 2H, D_2O intercambiable), 6.20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.15 - 7.41 (m, 10H). MS m/z: 331.2 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3328, 3271, 3029 (-NH-).

Ejemplo 22

Síntesis de 4-hidrazino-6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina

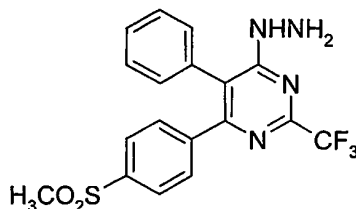
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0.55g, 1.6mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21 (0.54g, 99.4%, HPLC pureza 99.7%), pf: 188 - 191 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27 (s, 3H), 4.0 (bs, 1H, D₂O intercambiable), 6.2 (s, 1H, D₂O intercambiable), 6.98 - 7.0 (d, 2H), 7.15 - 7.18 (d, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 3H), 7.4 - 7.42 (m, 3H). MS m/z: 345.2 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3313, 3203, 3046 (-NH-).

Ejemplo 23**Síntesis de 4-hidrazino-6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (2.8g, 7.9mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21 (2.3g, 83.3%, HPLC pureza 99.4%), pf: 175 - 177 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.0 (bs, 2H, D₂O intercambiable), 6.2 (s, 1H, D₂O intercambiable), 6.85 - 6.90 (m, 2H), 7.14 - 7.16 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 5H). MS m/z: 349.2 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3327, 3270 (-NH-).

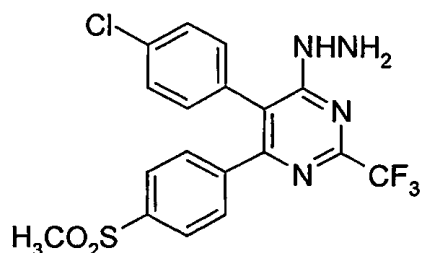
Ejemplo 24**Síntesis de 4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0.41g, 1mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21 (0.37g, 91.1%, HPLC pureza 97.5%), pf: 272 - 275 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.99 (s, 3H), 4.09 (bs, 2H, D₂O intercambiable), 6.31 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7.14 - 7.16 (d, 2H), 7.42 - 7.43 (d, 3H), 7.52 - 7.54 (d, 2H), 7.76 - 7.78 (d, 2H). MS m/z: 408.41 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3330, 3246 (-NH-), 1149 (-SO₂-).

Ejemplo 25

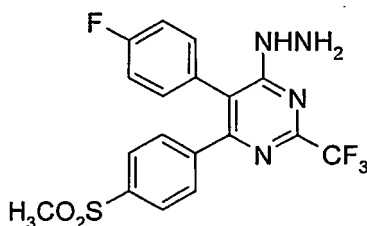
Síntesis de 5-(4-clorofenil)-4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina (5.9g, 13.2mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 5) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21 (5.11g, 87.5%, HPLC pureza 99.51%), pf: 266 - 269 °C.
¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.01 (s, 3H), 4.0 (bs, 2H, D₂O intercambiable), 6.25 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7.09 - 7.11 (d, 2H), 7.42 - 7.44 (d, 2H), 7.50 - 7.53 (d, 2H), 7.80 - 7.82 (d, 2H). MS m/z: 443.1 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3333, 3235 (-NH-), 1144 (-SO₂-).

Ejemplo 26

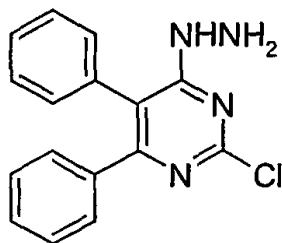
Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina (0.4g, 0.93mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21 (0.25g, 63%, HPLC pureza 97.7%), pf: 286 - 290 °C.
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.18 (s, 3H), 4.54 (bs, 2H, D₂O intercambiable), 7.21 - 7.25 (m, 4H), 7.45 - 7.47 (d, 2H), 7.78 - 7.80 (d, 2H), 8.2 (s, 1H, D₂O intercambiable). MS m/z: 427.1 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3327, 3242 (-NH-), 1149 (-SO₂-).

Ejemplo 27

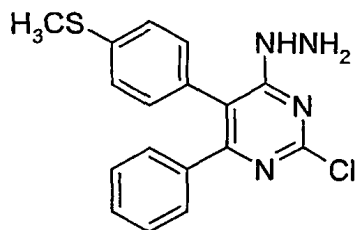
Síntesis de 2-cloro-5,6-difenil-4-hidrazinopirimidina



- 25 La 2,4-dicloro-5,6-difenilpirimidina (2.0 g, 6.6 mmol) (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7) fue tratada con hidrato de hidrazina (0.73 g, 14.6 mmol) en etanol (10 ml) bajo agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla hielo-agua. El sólido así separado fue extraído con dietiléter. El extracto orgánico fue lavado con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.64g, 32.5%).
¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.0 (bs, 2H, D₂O intercambiable), 6.2 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7.12 - 7.38 (m, 10H). MS m/z: 297.3 (M⁺).

Ejemplo 28

Síntesis de 2-cloro-4-hidrazino-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina

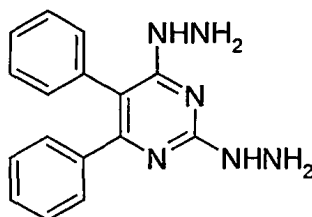


- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2,4-dicloro-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina (1.0g, 2.9mmol) (obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 12) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 27 (0.33g, 33.4%, HPLC pureza 98.6%), pf: 272 - 274 °C.
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.48 (s, 3H), 3.99 (bs, 2H, D₂O intercambiable), 6.15 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7.02 - 7.04 (d, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 7H). MS m/z: 343.1 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3272 (-NH-).

10

Ejemplo 29

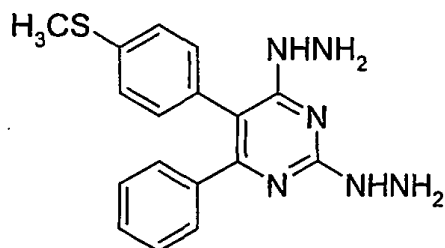
Síntesis de 2,4-dihidrazino-5,6-difenilpirimidina



- 15 El compuesto 2,4-dicloro-5,6-difenilpirimidina (0.5g, 1.7mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7) fue sometido a reflujo con hidrato de hidrazina (0.18 g, 3.6 mmol) en etanol (10 ml) bajo agitación durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre mezcla hielo-agua. El sólido así separado se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico fue lavado con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.12g, 25%).
 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.96 (bs, 3H, D₂O intercambiable), 5.93 (s, 1H, D₂O intercambiable), 6.34 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7.08 - 7.18 (m, 5H), 7.28 - 7.32 (m, 5H). MS m/z: 93.2 (M⁺).

Ejemplo 30

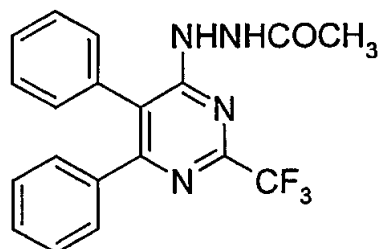
25 Síntesis de 2,4-dihidrazino-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina



- El compuesto del título se preparó a partir de 2,4-dicloro-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina (0.32g, 0.93mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 12) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 29 (0.26g, 81.2%, HPLC pureza 95.8%), pf: 207 - 210 °C.
 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.46 (s, 3H), 4.0 (bs, 4H, D₂O intercambiable), 5.91 (s, 1H, D₂O intercambiable), 6.35 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7.0 - 7.02 (d, 2H), 7.16 - 7.31 (m, 7H). MS m/z: 339.2 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3308, 3257 (-NH-).

Ejemplo 31

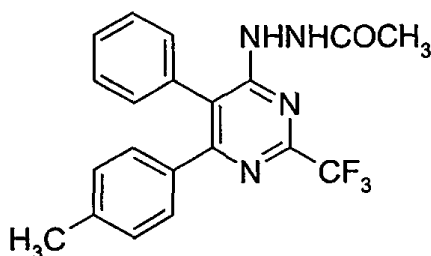
Síntesis de N'-[5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida



- 5 El compuesto 4-Hidrazino-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0.7g, 2.1mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 21) en piridina (10 ml) recibió la adición de cloruro de acetilo (0.17 g, 2.2 mmol) gota a gota a 20°C bajo agitación durante 10 minutos. Después de 30 minutos de agitación, la mezcla de reacción fue vertida sobre una mezcla de hielo-agua, acidificada hasta pH 4 utilizando ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título (0.2g, 25.4%, HPLC pureza 99.4%), pf: 113 -116°C.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.12 (s, 3H), 7.19 - 7.22 (m, 3H, 1H es D₂O intercambiable), 7.26 - 7.45 (m, 8H), 8.0 - 8.2 (s, 1H, D₂O intercambiable). MS m/z: 373.2 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3330, 3268 (-NH-), 1686 (-C=O).

Ejemplo 32

Síntesis de N'-[6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida

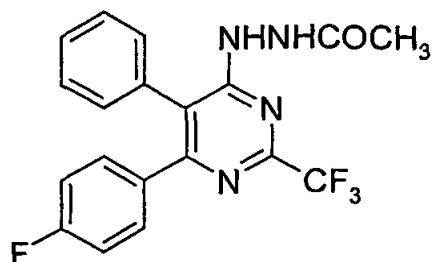


- 20 A una solución de 4-hidrazino-6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0.23g, 0.66mmol) (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 22) en diclorometano (5 ml) y piridina (0.06 g, 0.8 mmol) se agregó cloruro de acetilo (0.6 g, 0.7 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante un periodo de diez minutos bajo agitación. La agitación se continuó durante dos horas y la masa de reacción resultante fue vertida sobre una mezcla hielo-agua y neutralizada con ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico fue lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.2g, 77.9%, HPLC pureza 99.4%), pf: 147 -152°C.
- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.11 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 6.99 - 7.01 (d, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 5H, 1H es D₂O intercambiable), 7.42 - 7.44 (m, 3H), 8.0 (d, 1H, D₂O intercambiable). MS m/z: 387.2 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3287(-NH-), 1670 (-C=O).

Ejemplo 33

30

Síntesis de N'-[6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida

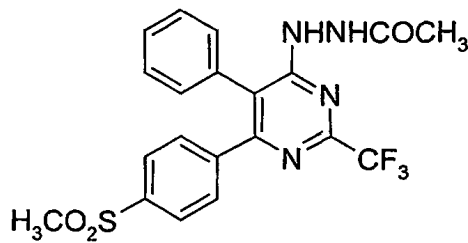


El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidrazino-6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0.8g, 2.3mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 23) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 32 (0.84g, 93.5%, HPLC pureza 97.9%), pf: 149 -153 °C.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.1 (s, 3H), 6.87 - 6.91 (m, 2H), 7.26 - 7.27 (m, 1H, D_2O intercambiable), 7.32 - 7.46 (m, 7H), 8.0 (d, 1H, D_2O intercambiable). MS m/z: 391.1 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3376,3261 (-NH-), 1669 (-C=O).

Ejemplo 34

10 Síntesis de N'-[6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida



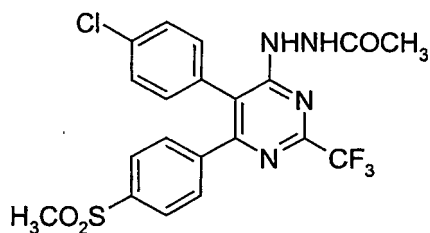
El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina (0.45g, 1.1mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo in 24) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 32 (0.29g, 58.5%, HPLC pureza 99.6%), pf: 265 - 268 °C.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.9 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 7.24 - 7.26 (d, 2H), 7.39 - 7.48 (m, 5H), 7.76 - 7.86 (d, 2H), 8.7 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10 (s, 1H, D_2O intercambiable). MS m/z: 451.2 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3331 (-NH-), 1693 (-C=O), 1148(- SO_2 -).

Ejemplo 35

20

Síntesis de N'-[5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida

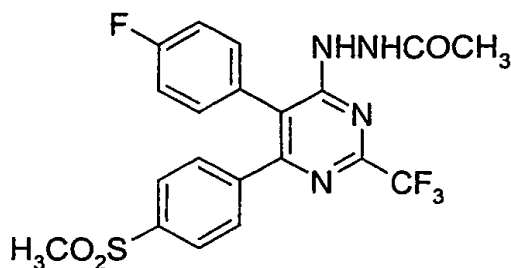


El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-clorofenil)-4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina (1.0g, 2.2mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 25) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 32 (0.8g, 73.2%, HPLC pureza 99.8%), pf: 254 - 256 °C.

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.9 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 7.27 - 7.29 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 4H), 7.81 - 7.83 (d, 2H), 8.75 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10 (s, 1H, D_2O intercambiable). MS m/z: 485.2 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3317 (-NH-), 1695 (-C=O), 1152 (- SO_2 -).

30 **Ejemplo 36**

Síntesis de N'-[5-(6-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida

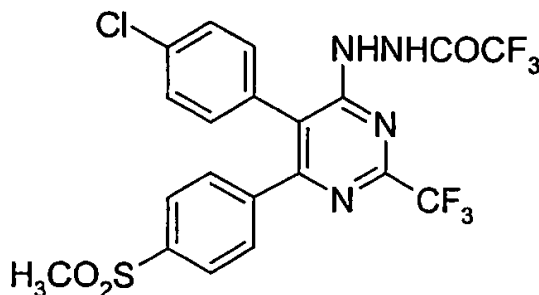


El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-fluorofenil)-4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina (0.75g, 1.7mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 26) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 32 (0.7g, 83.7%, HPLC pureza 98.4%), pf: 281 - 283 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.9 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.48 - 7.50 (m, 4H), 7.80 - 7.82 (d, 2H), 8.75 (s, 1H, D₂O intercambiable), 10 (s, 1H, D₂O intercambiable). MS m/z: 469.1 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3381, 3325 (-NH-), 1694 (-C=O), 1146 (-SO₂).

Ejemplo 37

Síntesis de N'-[5-(4-clorofenil)-[6-(4-metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]trifluoroacetohidrazida

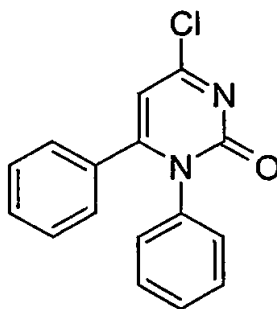


A una solución de 5-(4-clorofenil)-4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina (0.5g, 1.1mmol) (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 25) en diclorometano (5 ml) y piridina (0.1g, 1.2mmol), se agregó anhídrido trifluoroacético (0.24g, 1.2mmol) gota a gota a 0 °C hasta 10 °C durante un periodo de diez minutos bajo agitación. La agitación se continuó durante 0.5 horas y la masa de reacción resultante se vertió sobre mezcla hielo-agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico fue lavado con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.3g, 49.3%, HPLC pureza 97.6%), pf: 307 - 309 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.21 (s, 3H), 7.32 - 7.34 (d, 2H), 7.5 - 7.55 (m, 4H), 7.83 - 7.85 (d, 2H), 9.3 (s, 1H, D₂O intercambiable), 11.75 (s, 1H, D₂O intercambiable). MS m/z: 539.2 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3404, 3255 (-NH-), 1762 (-C=O), 1153 (-SO₂).

Ejemplo 38

Síntesis de 4-cloro-1,6-difenilpirimidina-2(1H)-ona



Se agregó cloruro de Oxalilo (3.1g, 24.4mmol) a una mezcla de N,N-dimetilformamida (1.8g, 24.6mmol) en diclorometano (30ml) a -5 °C hasta 0 °C bajo agitación. Después de terminar la adición se dejó que la temperatura de la reacción alcanzara 20 °C a 25 °C. Se agregó 1,6-difeniluracilo (4.0g, 15.2 mmol) en porciones a la suspensión resultante durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas bajo agitación y se continuó la agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La masa de reacción fue vertida sobre solución de hidróxido de sodio (150ml, 0.25 N) y se recogió la capa de diclorometano. La capa de diclorometano fue lavada con ácido clorhídrico (200 ml, 0.025 N), agua y solución saturada de cloruro de sodio sucesivamente. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1.5g, 35%, HPLC pureza 99.8%), pf: 141 - 143 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.09 - 7.11 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.50 - 7.53 (m, 3H), 7.68 - 7.7 (d, 2H), 8.03 - 8.06 (d, 2H). MS m/z: 283.9 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 1596 (-C=O).

Se describen más abajo ejemplos de pruebas farmacológicas utilizadas para descubrir la eficacia de los compuestos de la presente invención donde se proporcionan sus protocolos y resultados.

Prueba del edema de garras con carraginato en ratas

La prueba de edema por carraginato en garras fue llevado a cabo como lo describe Winter et al (Proc. Soc. Exp. Biol. Me., 111, 544, 1962). Se seleccionaron ratas Wistar macho y los pesos corporales fueron equivalentes en cada grupo. Las ratas fueron sometidas a ayuno durante ocho horas con acceso libre al agua. Las ratas recibieron dosificación oral con el compuesto de pruebas suspendido en un vehículo que contenía 0.5% de metilcelulosa. Las ratas de control recibieron administración solamente del vehículo. Después de una hora las ratas fueron inyectadas con 0.1 ml de solución al 1% de carraginato en solución salina al 0.9% en la superficie suplantar de la garra derecha. El espesor de la garra fue medido utilizando calibradores vernier en tiempo 0, después de 2 a 3 horas. El promedio de la hinchazón del pie en los animales tratados con el fármaco se comparó con el de los animales de control. La actividad inflamatoria se expresó como el porcentaje de inhibición del edema comparado con el grupo de control (Arzneim-Forsch/Drug Res., 43(I), 1, 44 - 50, 1993; Otterness y Bilven, Laboratory Models for Testing NSAIDs, in Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs, (J. Lombardino, ed. 1985)). Los datos de los compuestos seleccionados en esta invención se resumen en la tabla I. Con el fin de evaluar su papel en la formación de úlceras, se sacrificaron los animales por dislocación cervical, se retiró el estómago y se juago con formalina al 1% (10 ml). El estómago fue abierto a lo largo de la curvatura mayor. La puncta hemorrágica y el sulci fueron identificados macroscópicamente. Se registro la presencia o ausencia de lesiones estomacales. La incidencia de la ulceración se calculo a partir del número de ratas que mostraron al menos una úlcera gástrica o erosión hemorrágica.

Tabla I

Ejemplo No.	Porcentaje de inhibición en modelo de edema de garra de rata (10mg/kg de peso corporal)
6	64
7	60.9
9	42.8
13	47.8
20	39.4

Evaluación in vitro de la actividad de inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los compuestos de esta invención exhibieron in vitro la inhibición de COX-2. La actividad de inhibición de COX-2 de los compuestos ilustrados en los ejemplos se determinó mediante el siguiente método.

5 Prueba con sangre entera humana

La sangre entera humana proporciona un medio rico en proteínas y células apropiado para el estudio de la eficacia bioquímica de los compuestos antiinflamatorios tales como los inhibidores selectivos de COX-2. Los estudios han demostrado que la sangre humana normal no contiene enzimas COX-2. Esto se correlaciona con la observación de que los inhibidores de COX-2 no tienen efecto sobre la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂) en la sangre normal. Estos inhibidores son activos solamente después de la incubación de la sangre humana con lipopolisacáridos (LPS), el cual induce la producción de COX-2 en la sangre.

15 Método

Se recolectó sangre fresca en tubos que contenían EDTA de potasio mediante punción en la vena de varones voluntarios. Los sujetos no deberían tener condiciones inflamatorias aparentes y no haber tomado NSAID durante al menos 7 días antes de la recolección de la sangre. La sangre fue tratada con aspirina in vitro (10 µg/ml en tiempo cero) para inactivar la COX-1, y luego con LPS (10 µg/ml) juntos con agentes de prueba o vehículo. La sangre fue incubada durante 24 horas a 37°C, después de lo cual se centrifugaron los tubos, se separó el plasma y se almacenó a -80°C (J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 1705, 1994; Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 96, 7563, 1999). El plasma fue probado para detectar PGE₂ utilizando el kit Cayman ELISA según el procedimiento delineado por el fabricante (Cayman Chemical, Ann Arbor, Estados Unidos). El plasma también fue probado en cuanto a TNF-α, IL-1β e IL-6 utilizando el kit ELISA humano apropiado según el procedimiento del fabricante (Cayman Chemical, Ann Arbor, Estados Unidos). En la Tabla II se muestran resultados representativos de la inhibición de COX-2.

Tabla II

Ejemplo No.	Conc. (µM)	Inhibición de COX-2 (%)
6	0.1	51.94
9	0.1	60.47
13	0.1	45.67

30 Factor de necrosis tumoral Alfa (TNF-α)

Esta prueba determina el efecto de los compuestos de prueba en la producción de TNF-α a partir de monocitos humanos. Los compuestos fueron probados en cuanto a su capacidad para subregular la producción de TNF-α en monocitos activados. Los compuestos de prueba se incubaron durante 3, 6 y 24 horas con monocitos humanos. Se utilizó lipopolisacárido para estimular los monocitos. El nivel de TNF-α fue cuantificado utilizando la prueba de inmunosorbente Enlazado con Enzima llevado a cabo en un formato de 96 pozos. En la Tabla III se muestran los resultados representativos de la inhibición de TNF-α.

Tabla III

Ejemplo No.	Conc. (µM)	Inhibición de TNF-α (%)
4	10	55.41
6	1	51.48
11	1	29.2
19	10	69.43
20	1	26.34

40 Interleucina-6 (IL-6)

Esta prueba determina el efecto de los compuestos de prueba sobre la producción de IL-6 a partir de monocitos humanos. Los compuestos se probaron en cuanto a su capacidad para subregular la producción de IL-6 en monocitos

activados. Los compuestos de prueba se incubaron durante 3, 6 y 24 horas con monocitos humanos. Se utilizó lipopolisacárido para estimular los monocitos. El nivel de interleucina-6 se cuantifica utilizando la prueba de Inmunsorbente Enlazado con Enzima llevado a cabo en un formato de 96 pozos. En la Tabla IV se muestran los resultados representativos de la inhibición de IL-6.

5

Tabla IV

Ejemplo No.	Conc. (μM)	Inhibición de IL-6 (%)
1	1	62.52
2	1	62.34
21	1	67.47
22	1	52.28
24	10	66.01
32	10	53.33

Acción inhibidora sobre artritis adyuvante

10 Los compuestos fueron probados en cuanto a su actividad sobre artritis adyuvante inducida en ratas de acuerdo con Theisen-Popp et al., (Agents Actions, 42, 50-55, 1994). De seis a siete semanas de edad, las ratas Wistar fueron pesadas, marcada y asignadas a grupos [un grupo de control negativo en el cual no se indujo artritis (control no adyuvante), un grupo de control de artritis tratada con vehículo, un grupo de control de artritis tratada con la sustancia de prueba]. La artritis inducida adyuvante fue inducida mediante una inyección de *Mycobacterium butircum* (Difco) suspendido en parafina líquida en la región subplantar de la garra derecha (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 714, 1998). El peso corporal y los volúmenes contralaterales de la garra fueron determinados en diversos días (0, 4, 14, 21) para todos los grupos. El compuesto de prueba o vehículo se administró oralmente comenzando postinyección del adyuvante y continuo durante 21 días. En el día 21, se determinaron el peso corporal y el volumen de las garras tanto derecha como izquierda, así como los pesos del bazo y el timo. Además, se tomó radiografía de ambas garras para establecer la integridad de la articulación tibiotarsal. La extremidad posterior por debajo de la articulación de la babilla fue retirada y fijada en solución salina con formalina al 1%. Al final del experimento, se analizaron muestras de plasma en búsqueda de citoquinas, interleucinas y prostaglandinas. También se observó la presencia o ausencia de lesiones en los estómagos.

25 El Análisis de Varianza de dos factores ("tratamiento" y "tiempo") con medidas repetidas de "tiempo" se aplicó al porcentaje de cambio para peso corporal y volúmenes de pies. Se llevó a cabo una prueba de Dunnett post hoc para comparar el efecto de los tratamientos con el vehículo. Se aplicó un Análisis de Varianza de una vía a los pesos del timo y el bazo seguidos por la prueba de Dunnett para comparar el efecto de los tratamientos con vehículo. Las curvas de respuesta a la dosis para el porcentaje de inhibición en los volúmenes del pie en los días 4, 14 y 21 fueron ajustados mediante una función logística de 4 parámetros utilizando una regresión no lineal de Mínimos Cuadrados. Se definió ID_{50} como la dosis correspondiente a una reducción del 50% contando del vehículo y fue derivada por interpolación de la ecuación ajustada con 4 parámetros.

Selección de la línea celular de tumor humano DTP

35

Metodología de la selección de cáncer *in vitro*

Se llevó a cabo la preselección de una dosis de las tres líneas celulares lo que identifica una gran proporción de los compuestos que serían inactivos en la selección de línea celular con multidosis 60. La prueba actual utiliza una placa en formato de 384 pozos y tecnologías de tinción fluorescentes que dan como resultado una capacidad de selección mayor para la prueba de muestras sintéticas.

40

Líneas celulares

45 Las líneas celulares del panel de selección de cáncer se hacen crecer en medio RPMI 1640 que contiene 5% de suero bovino fetal y L-glutamina mM. Para un experimento de selección típico, se inoculan las células en placas de

5 microtitulación de 96 pozos en 100 mL. Después de inocular las células, las placas de microtitulación se incuban a 37° C, 5 % de CO₂, 95 % de aire y 100 % de humedad relativa durante 24 horas antes de la adición de los fármacos experimentales. Las células se siembran en placas a densidades de 5000 células/pozo (MCF7), 1000 células/pozo (NCIH460), y 7500 células/pozo (SF-268) para permitir la variación de doble tiempo de las líneas celulares. Cada placa contiene las tres líneas celulares, una serie de diluciones de agentes estándar, pozos de manguito total y controles apropiados. Las placas se incuban bajo condiciones estándar durante 24 horas antes de la adición de compuestos experimentales o extractos.

10 Adición de agentes experimentales (Compuestos puros)

15 Los compuestos experimentales se solubilizan en dimetil sulfóxido (DMSO) a 400 veces la concentración de prueba máxima deseada (concentración máxima final de DMSO de 0.25%) y se almacenan congelados. Los compuestos se diluyen entonces con los medios completos con sulfato de gentamicina al 0.1% (se agregan 5 ml de muestra de prueba en DMSO al 100% a 565 ml de medio completo). Se dispensan entonces 20 mL de esta solución en pozos de prueba que contienen 50 ml de suspensión de células para dar una concentración de prueba de 1.00E-04M.

20 Dos fármacos estándar, lo que significa que sus actividades contra las líneas celulares están bien documentadas, se prueban contra cada línea celular: NSC 19893 (5-FU) y NSC 123127 (Adriamycin).

25 Medición del punto final

Después de la adición del compuesto, las placas se incuban en condiciones estándar durante 48 horas, se agregan 10/ml/pozo de Alamar Blue y las placas se incuban durante 4 horas adicionales. Se mide la fluorescencia usando una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm.

30 Cálculo de porcentaje de crecimiento de células de prueba/crecimiento de células de control (no tratadas) (T/C)

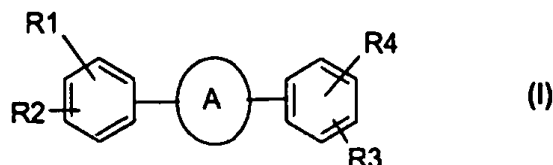
El porcentaje de crecimiento se calcula sobre la base de placa por placa para pozos de prueba con respecto a pozos de control. El porcentaje de crecimientos se expresa como la relación de fluorescencia del pozo de prueba contra la fluorescencia promedio de los pozos de control x 100. Los resultados se muestran en la Tabla V.

Tabla V

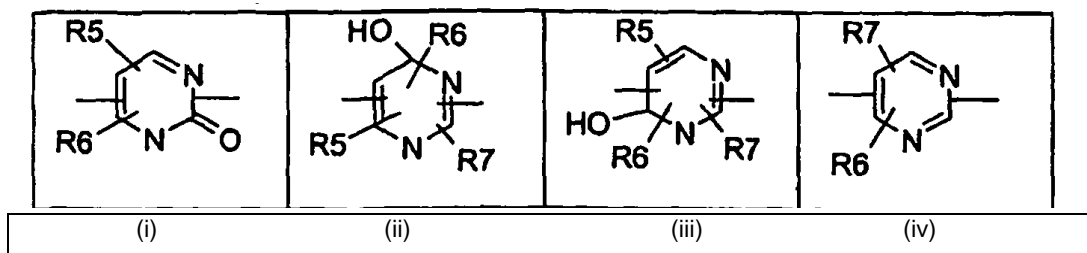
Ejemplo No.	Concentración (100 µm)		
	Porcentaje de peso		
	Pulmón	Pecho	CNS
	NCI-H460	MCF7	SF-268
4	0	0	3
6	0	0	12
8	1	5	6
9	0	1	1
10	0	0	0
11	0	5	2
12	0	-1	4

REIVINDICACIONES

1. Derivados novedosos de pirimidina de la fórmula (I)



sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes e independientemente representan hidrógeno, hidroxilo, nitro, nitroso, formilo, azido, halo o sustituidos o no sustituidos groups seleccionado de (C_1 - C_6) alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo seleccionado de fenilo y naftilo; ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo, heterociclilo, acilo, aciloxi, ciclo (C_3 - C_6) alquilo, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, ácido carboxílico y derivados de ácido carboxílico seleccionado de ésteres, amidas y haluros de ácido; A representa la estructura (i), (ii), (iii) o (iv)



Donde R_5 , R_6 , R_7 , pueden ser iguales o diferentes y representan, hidrógeno, nitro, nitroso, formilo, azido, halo, o sustituidos o no sustituidos groups seleccionado de (C_1 - C_6) alquilo, alcoxi, acilo, ciclo (C_3 - C_6) alquilo, haloalquilo, amino, hidrazina, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilosulfonilo, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, alcocalquilo, sulfamoilo, ácido carboxílico y derivados de ácido carboxílico seleccionado de ésteres, amidas y haluros de ácido; el grupo pirimidina puede estar enlazado al fenilo a través del átomo de carbono o nitrógeno;

donde en la estructura (iv) R_6 y R_7 no son hidrógeno; donde en la estructura (i) cuando N está sustituido, the substitution es not an alquilo;

cuando los grupos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 están sustituidos, los sustituyentes pueden ser seleccionados de de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, azido, nitroso, amino, hidrazina, formilo, (C_1 - C_6) alquilo, arilo seleccionado de fenilo y naftilo, ciclo (C_3 - C_6) alquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, aciloxiacilo, heterociclilo, heteroarilo, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, sulfamoilo, grupos alcocalquilos o ácido carboxílicos y derivados de ácido carboxílico seleccionado de ésteres, amidas y haluros de ácido y estos sustituyentes son como se define más arriba.

2. Derivados novedosos de pirimidina como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionados de:

4-Cloro-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina;

4-Cloro-6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;

4-Cloro-6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;

4-Cloro-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;

4-Cloro-5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;

4-Cloro-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;

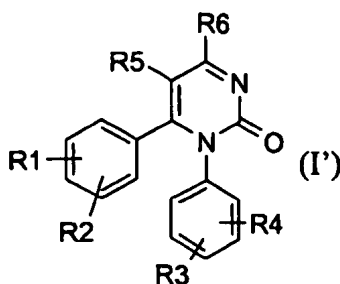
2,4-Dicloro-5,6-difenilpirimidina;

2,4-Dicloro-6-(4-metilfenil)-5-fenilpirimidina;

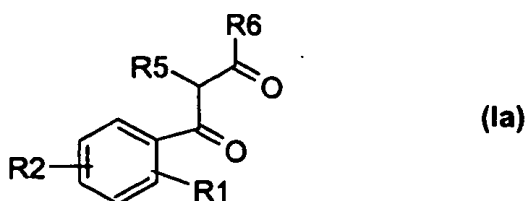
- 6-(4-Clorofenil)-2,4-dicloro-5-fenilpirimidina;
 5-(4-Clorofenil)-2,4-dicloro-6-fenilpirimidina;
 2,4-Dicloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirimidina;
 2,4-Dicloro-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina;
 5 2,4-Dicloro-6-(4-clorofenil)-5-[4-(metiltio)fenil] pirimidina;
 2,4-Dicloro-5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirimidina;
 4-Azido-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Azido-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Azido-5-(4-clorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 10 4-Azido-5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 2,4-Diazido-5,6-difenilpirimidina;
 2,4-Diazido-5-(4-clorofenil)-6-fenilpirimidina;
 4-Hidrazino-5,6-difenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Hidrazino-6-(4-metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 15 4-Hidrazino-6-(4-fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 4-Hidrazino-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidina;
 5-(4-Clorofenil)-4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 5-(4-F)-4-hidrazino-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidina;
 2-Cloro-5,6-difenil-4-hidrazinopirimidina;
 20 2-Cloro-4-hidrazino-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina;
 2,4-Dihidrazino-5,6-difenilpirimidina;
 2,4-Dihidrazino-5-[4-(metiltio)fenil]-6-fenilpirimidina;
 N-[5,6-Difenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N-[6-(4-Metilfenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 25 N-[6-(4-Fluorofenil)-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N'-[6-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-fenil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N-[5-(4-Clorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N-[5-(6-Fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetohidrazida;
 N-[5-(4-Clorofenil)-[6-(4-metilsulfonil)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]trifluoroacetohidrazida;
 30 4-Cloro-1,6-difenilpirimidina-2(1H)-ona;
 4-Azido-6-[(4-metiltio)fenil]-1-fenilpirimidin-2(1H)-ona;
 4-[3-(4-Clorofenil)-2-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-pirimidin-4-il]bencenosulfonamida;
 6-(4-Metilsulfonyl)fenil)-1-p-tolil-4-(trifluorometil)pirimidin-2(1H)-ona;
 4-Azido-6-(4-metilsulfonyl)fenil)-1-p-tolil-pirimidin-2(1H)-ona;
 35 4-(6-Azido-3-metoxifenil-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 4-(6-Azido-4-metoxifenil-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 2-Cloro-5-(4-clorofenil)-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]pirimidina;
 6-[(4-Metiltio)fenil]-1-fenil-4-(trifluorometil)pirimidin-2(1H)-ona;
 4-(2-Oxo-3-fenil-6-trifluorometil-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 40 4-Metiltio-5,6-bis(p-tolil)pirimidina;
 4-Metiltio-5,6-difenil-pirimidin-2-ol;
 4-Metilsulfonil-5,6-bis(p-tolil)pirimidina;
 1,6-Difenil-4-(trifluorometil)pirimidin-2(1H)-ona;
 4-(2-Hidroxi-6-metiltio-5-fenilpirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 45 4-Metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]-5-fenilpirimidina;
 2-Cloro-4-metiltio-5,6-bis(p-tolil)pirimidina;
 2-Cloro-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]-5-p-tolil-pirimidin-2-ol;
 5-(4-Bromofenil)-2-cloro-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]pirimidina;
 5-(2-Bromofenil)-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]pirimidin-2-ol;
 50 4-(2-Cloro-6-metiltio-5-fenilpirimidin-4-il)bencenosulfonamida;
 2-Cloro-4,5-bis-(4-metoxifenil)-6-(metiltio)pirimidina;
 2-Cloro-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]-5-fenilpirimidina;
 2,4-Diazido-6[(4-metiltio)fenil]-5-fenilpirimidina;
 2,4-Diazido-5-(4-bromofenil)-6-(4-metiltiofenil)pirimidina;

- 4-Cloro-6-[(4-metilsulfonyl)fenil]-1-fenilpirimidin-2(1H)-ona;
 4-Azido-1-(2-fluorofenil)-6-[(4-metiltio)fenil]-pirimidin-2(1H)-ona;
 2-[(4-Metilsulfonyl)fenil]-6-trifluorometil-3-[(4-trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirimidin-4-ol;
 5-(3-Fluorofenil)-4-metiltio-6-[(4-metiltio)fenil]pirimidin-2-ol; and
 5 4-(6-Hidroxi-6-metil-2-p-tolil-4-trifluorometil-6H-pirimidin-1-il)bencenosulfonamida.

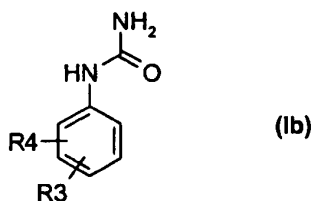
3. Un proceso para la preparación de derivados novedosos de primidina de la (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que tienen la fórmula (I')



- 10 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se definen como en la reivindicación 1; lo que comprende condensar un compuesto de la fórmula (Ia)

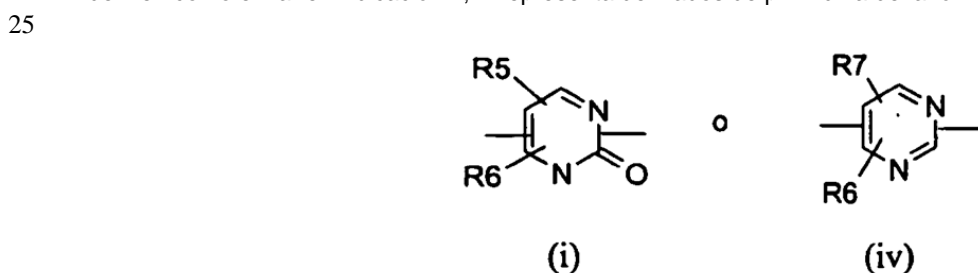


- 15 donde todos los símbolos son como se define más arriba con un compuesto de la fórmula (Ib)

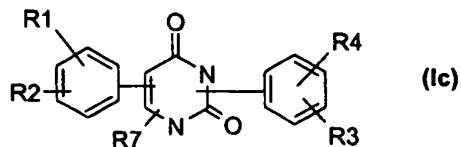


- 20 donde todos los símbolos son como se define más arriba.

4. Un proceso para la preparación de novedosos derivados de pirimidina de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como en la reivindicación 1; A representa derivados de pirimidina de la fórmula



donde R_6 representa un átomo de halógeno, R_5 y R_7 se definen como en la reivindicación 1; el grupo pirimidina puede estar enlazado al fenilo a través del átomo de carbono o nitrógeno; comprendiendo la conversión del compuesto de la fórmula (Ic)

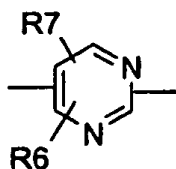


5

donde todos los símbolos son como se define anteriormente.

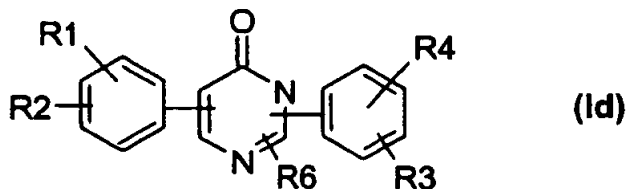
5. Un proceso para la preparación de novedosos derivados de pirimidina de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como en la reivindicación 1; A representa derivados de pirimidina de la fórmula

10



(iv)

15 donde cualquiera de R_7 representa un átomo de halógeno y R_6 es defined as in claim 1; el grupo pirimidina puede estar enlazado al fenilo a través del átomo de carbono o nitrógeno; comprendiendo la conversión del compuesto de la fórmula (Id)

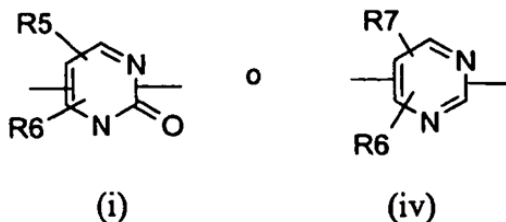


20

donde R_6 es como se define más arriba.

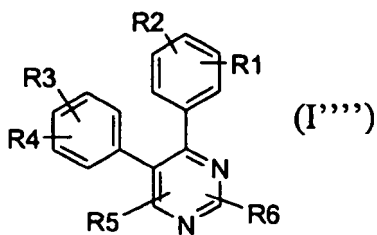
6. Un proceso para la preparación de novedosos derivados de pirimidina de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como en la reivindicación 1; donde A representa

25



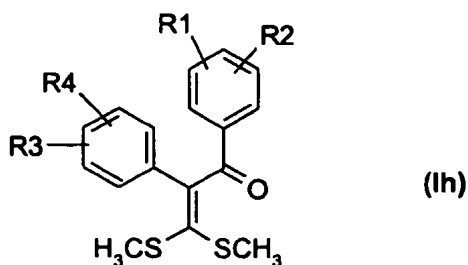
donde R_6 representa azido, hidrazina o derivados de hidrazina, R_5 y R_7 se definen como en la reivindicación 1; el grupo pirimidina puede estar enlazado al fenilo a través del átomo de carbono o nitrógeno; comprendiendo la conversión del compuesto de la fórmula (Ie) o (Ie')

30



5 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, se definen como en la reivindicación 1; lo que comprende :

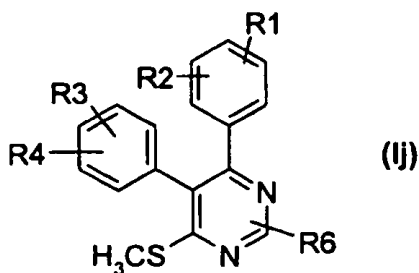
i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ih)



10 donde todos los símbolos son como se define anteriormente con un compuesto de la fórmula (Ii)



donde R₆ es como se definió anteriormente para producir un compuesto de la fórmula (Ij)



15

y

ii) convertir el compuesto de la fórmula (Ij) para producir un compuesto de la fórmula (I) donde todos los símbolos son como se define anteriormente por reacción con un reactivo nucleofílico adecuado.

20 **9.** Un proceso para la preparación de novedosos derivados de pirimidina de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde R₁, R₂, R₃, R₄, y A se definen como en la reivindicación 1; donde cualquiera de R₅, R₆, R₇, representan derivados de hidrazina y los otros R₅, R₆, R₇, se definen como en la reivindicación 1; el grupo pirimidina puede estar enlazado al fenilo a través del

25 átomo de carbono o nitrógeno, preparado por reacción el compuesto de la fórmula (I) donde cualquiera de R₅, R₆, R₇ representan hidrazina.

- 5 **10.** Un proceso para la preparación de novedosos derivados de pirimidina de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde cualquiera de R₁, R₂, R₃, R₄ y A se definen como en la reivindicación 1; donde cualquiera de R₅, R₆, R₇, representan alquilosulfonilo, alquilosulfinilo, arilo sulfinilo o arilsulfonilo y los otros R₅, R₆, R₇ se definen como en la reivindicación 1; el grupo pirimidina puede estar enlazado al fenilo a través del átomo de carbono o nitrógeno, preparado por reacción donde los grupos cualquiera de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ representan alquiltio o ariltio todos los demás símbolos son como se define más arriba.
- 10 **11.** Un proceso para la preparación de novedosos derivados de pirimidina de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde cualquiera de R₁, R₂, R₃ y R₄ representan sulfamoilo y los otros R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como en la reivindicación 1; A se define como en la reivindicación 1; donde cualquiera de R₅, R₆, R₇, representan sulfamoilo y los otros R₅, R₆, R₇, se definen como en la
15 reivindicación 1; el grupo pirimidina puede estar enlazado al fenilo a través del átomo de carbono o nitrógeno, preparado por reacción donde los grupos cualquiera de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ representan alquilosulfonilo todos los demás símbolos son como se define más arriba.
- 20 **12.** Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y un vehículo, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 13.** Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12, en la forma de una tableta, cápsula, polvo, jarabe, solución, aerosol o suspensión.
- 25 **14.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2 y un vehículo, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 15.** Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12, en la forma de una tableta, cápsula, polvo, jarabe, solución, aerosol o suspensión.
30
- 16.** Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveitis; leucemia mielogenosa aguda y crónica; enfermedad cardiaca isquémica, aterosclerosis, cáncer, daño celular por inducción isquémica, destrucción de células β pancreáticas; osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad
35 inflamatoria intestinal; síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS); psoriasis; Enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerativa; anafilaxis; dermatitis por contacto; asma; degeneración muscular; caquexia; diabetes tipo I y tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesión por reperfusión isquémica; aterosclerosis; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; fiebre, y mialgias debidas a infección. HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes (incluyendo VSH-1 y VSH-2), e infección por herpes zóster.
40
- 17.** Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2, en la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de artritis reumatoide; osteoporosis; mieloma múltiple; uveitis; leucemia mielogenosa aguda y crónica; enfermedad cardiaca isquémica, aterosclerosis, cáncer, daño celular por inducción isquémica, destrucción
45 de células β pancreáticas; osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS); psoriasis; Enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerativa; anafilaxis; dermatitis por contacto; asma; degeneración muscular; caquexia; diabetes tipo I y tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesión por reperfusión isquémica; aterosclerosis; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; fiebre, y mialgias debidas a infección.
50 HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes (incluyendo VSH-1 y VSH-2), e infección por herpes zóster.
- 18.** Uso de una composición como se reivindica en la reivindicación 12, en la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de artritis reumatoide, Enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveitis,

- leucemias mielógenas aguda o crónica, destrucción de células β pancreáticas, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS), psoriasis, Enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerativa, anafilaxis, dermatitis por contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción injerto vs. huésped, Enfermedad de Alzheimer, apoplejía, infarto del miocardio, lesión por reperfusión isquémica, aterosclerosis, trauma cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre, mialgias debidas a VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes o infección por herpes zóster.
- 5
- 10 **19.** Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para disminuir las concentraciones en plasma de uno cualquiera o ambos de TNF- α y IL-1.
- 20.** Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2 en la manufactura de un medicamento para disminuir las concentraciones en plasma de uno cualquiera o ambos de TNF- α y IL-1.
- 15 **21.** Uso de una composición como se reivindica en la reivindicación 12 en la manufactura de un medicamento para disminuir las concentraciones en plasma de uno cualquiera o ambos de TNF- α y IL-1.
- 22.** Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para disminuir las concentraciones en plasma de uno cualquiera o ambos de IL-6 y IL-8.
- 20 **23.** Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2 en la manufactura de un medicamento para disminuir las concentraciones en plasma de uno cualquiera o ambos de IL-6 y IL-8.
- 24.** Uso de una composición como se reivindica en la reivindicación 12 en la manufactura de un medicamento para disminuir las concentraciones en plasma de uno cualquiera o ambos de IL-6 y IL-8.
- 25 **25.** Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un trastorno de dolor.
- 30 **26.** Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2 en la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un trastorno de dolor.
- 27.** Uso de una composición como se reivindica en la reivindicación 12 en la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un trastorno de dolor.
- 35 **28.** Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para disminuir la producción de prostaglandina.
- 29.** Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2 en la manufactura de un medicamento para disminuir la producción de prostaglandina.
- 40 **30.** Uso de una composición como se reivindica en la reivindicación 12 en la manufactura de un medicamento para disminuir la producción de prostaglandina.
- 45 **31.** Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para disminuir la actividad de la enzima ciclooxigenasa.
- 32.** Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, donde la enzima ciclooxigenasa enzyme es COX-2 o COX-3.
- 50 **33.** Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2 en la manufactura de un medicamento para disminuir la actividad de la enzima ciclooxigenasa.

34. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, donde la enzima ciclooxigenasa enzyme es COX-2 o COX-3.