

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 809**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/24** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2012 PCT/US2012/000373**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13032522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2012 E 12828528 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2751084**

54 Título: **Derivados de pirimidina-carboxamida**

30 Prioridad:

**30.08.2011 US 201113221259**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.06.2017**

73 Titular/es:

**EUDIS BIOTECH LLC (100.0%)  
No. 606 Ningliu Road, Building C, Room 627,  
Chemical Industry Park  
Nanjing 210047, CN**

72 Inventor/es:

**MAEHR, HUBERT**

74 Agente/Representante:

**URIZAR LEYBA, José Antonio**

ES 2 616 809 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).

## DESCRIPCION

## Derivados de Pirimidina-Carboxamida

## 5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

10 [0001] Esta solicitud hace referencia a agentes antiinflamatorios. Más específicamente, la realización hace referencia a compuestos de la fórmula general (1), los métodos para prepararla, los medicamentos que comprenden estos compuestos, y su utilización en el tratamiento en seres humanos y animales.

## 2. Antecedentes y descripción de la técnica relacionada

15 [0002] De acuerdo con un informe de Morbilidad y el Informe Semanal de Mortalidad (MMWR 2007, 56, 423), la artritis y otras enfermedades reumáticas, como por ejemplo la gota, el lupus y la fibromialgia, afectan a aproximadamente 46 millones de adultos en Estados Unidos, lo cual supone gran incapacidad y unos enormes costes que han sido valorados en 128 billones de dólares anuales. Se estima que el número de adultos estadounidenses con diagnóstico médico de artritis afectara a cerca de 67 millones de adultos en el año 2030, lo cual incluye a 25 millones de adultos que se espera sufran limitaciones en su actividad atribuibles a la artritis. En los 48 estados, el incremento medio estimado de diagnósticos médicos en los años 2005 a 2030 será del 16%; se estiman incrementos del 30% al 87% en un total de 14 estados.

25 [0003] El informe indica además, que el mayor uso de intervenciones de los que existen pruebas de eficacia y el desarrollo de nuevas intervenciones para disminuir el dolor, mejorar la función y retrasar la incapacidad asociada a la artritis son necesarias para reducir el impacto de los anteriores incrementos estimados, particularmente en aquellos estados que serán los más afectados. Estas estadísticas junto a estudios recientes que sugieren vínculos entre la inflamación crónica y muchos otros trastornos, subrayan la importancia de los fármacos antiinflamatorios. La inflamación crónica puede ser el mediador de muchos trastornos adversos que van desde alergias a deterioros graves de salud, como la aterosclerosis, el cáncer, la osteoporosis, la enfermedad del Alzheimer y trastornos del sistema inmune tales como las miopatías, a menudo en combinación con otros, por ejemplo la esclerosis sistémica, e incluyen la dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión.

35 [0004] En la actualidad hay más de 100 los medicamentos disponibles para el tratamiento de la artritis y de las afecciones relacionadas. Los medicamentos con y sin receta son la opción tradicional en el tratamiento de estas enfermedades. Con cada respuesta, es común se produzcan sin poderlos evitar efectos secundarios y reacciones adversas por los fármacos lo cual varía en cada paciente individual. Normalmente se fuerza a los pacientes a que varíen sus pautas de medicamentos para minimizar los efectos secundarios específicos. Esta necesidad de variación se refleja en la existencia de una enorme cartera de fármacos y de peticiones para encontrar nuevos candidatos de fármacos que tengan efectos secundarios mínimos. Los compuestos de fórmula (1) que son objeto de esta realización, son el resultado de este esfuerzo.

45 [0005] El metabolismo del ácido araquidónico crea una serie de prostaglandinas y tromboxanos a través de la vía ciclooxigenasa (COX), y estos productos, junto con leucotrienos de las vías 5-lipoxigenasa (5-LOX) están implicados en muchos eventos fisiológicos críticos y también en numerosas patologías fisiopatológicas, sobre todo la inflamación y el cáncer (Simmons, DL, et al., Pharmacol Rev. 2004, 56, 387-437).

50 [0006] La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una forma inducible de la prostaglandina-H sintasa y media en la síntesis de prostaglandinas durante la inflamación. También se encuentra sobreexpresada en ciertos tumores y atribuida a eventos cancerígenos, (J Med Chem 2004, 47, 6195), especialmente la carcinogénesis de colon. Del mismo modo, LOX también juega un papel crítico en la tumorigénesis. En una de muchas citas, se ha hecho hincapié que ambas expresiones de 5-LOX y 12-LOX aumentan en células cancerígenas del páncreas humano. (Biochem Biophys Res Commun 1999, 261, 218-223).

55 [0007] Ahora se reconoce que el control de la inflamación aberrante es una clave principal en la prevención de enfermedad. Los fármacos NSAIDs, que incluyen sustancias de origen natural con actividad antiinflamatoria, pueden lograr este objetivo atacando directamente el ácido araquidónico metabolizante de las enzimas, o indirectamente al prevenir o ralentizar su expresión, por ejemplo, a través del factor de transcripción de inhibición NF-Kb (Sethi, G., et al, Exp Biol Med 2008, 55, 629; Van Waes, C., Clin Cancer Res 2007, 15, 1076).

60 [0008] La forma de realización se refiere a un compuesto de la fórmula (1) que tiene una potente actividad en el ensayo de la artritis inducida por adyuvante en ratas, pero débiles inhibiciones de COX-2 y LOX5 aislados, y ninguna actividad discernible contra COX-1 aislado en los niveles probados. Este comportamiento es inusual

65

entre los NSAIDs comunes pero es consistente con fármacos cuya inhibición en la síntesis de prostaglandina es el resultado de la inhibición en la activación de NF- $\kappa$ B (Plummer SM, et al. Oncogene 1999, 18, 6013).

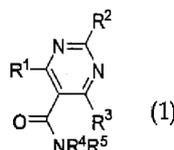
### 5 3. Técnica Anterior

10 **[0009]** Los compuestos objeto de esta forma de realización son novedosos. Los más preferentes compuestos de esta realización contienen tres características estructurales importantes, a saber, una carboxamida, una pirimidina y un resto de (4-hidroxi-3,5-di-terc-butilo)fenilo. En los medicamentos conocidos, estos elementos estructurales están identificados de forma independiente, pero no hay precedente que combine los tres en una molécula.

15 **[0010]** La patente de Estados Unidos 5.811.428 revela carboxamidas de pirimidina que tienen su utilidad como agentes antiinflamatorios en general y más concretamente en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inmunoinflamatorias y autoinmunes. Los compuestos bloquean la activación de factores de transcripción (TFS), en particular NF $\kappa$ B y AP-1, y se considera que funcionan a través de la inhibición de una familia de quinasas específicas. Esto provoca una disminución de varias proteínas proinflamatorias, incluyendo IL-1, IL-2, IL-8 y/o TNF $\alpha$ , que son responsables de los daños en los tejidos y en los órganos asociados a enfermedades tales como la artritis reumatoide, la osteoartritis, los trastornos autoinmunes relacionados y el rechazo de tejidos.

### 20 Breve resumen de la invención

25 **[0011]** La invención se refiere a un compuesto de fórmula



tal y como se define en la reivindicación 1.

30 **[0012]** La forma de realización se refiere a nuevas pirimidina-5-carboxamidas sustituidas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los compuestos de la fórmula (1) y sus sales especificadas anteriormente poseen propiedades inhibitorias de la inflamación y son por lo tanto útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la inflamación, tales como enfermedades inflamatorias de las articulaciones o enfermedades en las que la inflamación aberrante o crónica es la causa subyacente.

35 **[0013]** La forma de realización se refiere además a procesos para preparar dichas pirimidina-5-carboxamidas sustituidas en composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas y a métodos para que sean utilizadas de manera terapéutica en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades, especialmente los trastornos inflamatorios, diversos dolores, enfermedades de colágeno, enfermedades autoinmunes asociadas a la sobreactivación del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), tales como leucemia linfoblástica aguda, linfomas, melanoma, varios tipos de cáncer y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento adicional y/o la prevención incluyen la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad autoinmune de la tiroides y la psoriasis; diversas enfermedades de inmunidad y la trombosis en humanos o animales, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, etc., trastorno inflamatorio de la piel, por ejemplo, eczema, enfermedad ocular inflamatoria, por ejemplo, conjuntivitis, etc., trastorno pulmonar en donde está implicada la inflamación, por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad de colombófilo, pulmón del granjero, etc., trastorno del tracto gastrointestinal asociada con la inflamación, por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atrófica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable, etc., gingivitis, inflamación y tumescencia después de una operación o lesión y otras enfermedades en las que metabolitos del ácido araquidónico mediados por COX-y LOX desempeñan un papel procarcinogénicos, lupus eritematoso sistémico, esderodermia, poliomieltis, poliarteritis nudosa, fiebre reumática, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, tiroiditis, síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia gravis, uveítis, dermatitis de contacto, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, y similares. También se espera que los compuestos del objeto sean útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, trastornos hepáticos y las enfermedades causadas por la hiperglucemia y la hiperlipidemia.

60 **[0014]** Es objeto de la forma de realización proporcionar nuevos y útiles compuestos de pirimidina-5-carboxamida de la fórmula (1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que posean propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antitrombóticas y antioncogenéticas.

[0015] También es objeto de esta realización proporcionar compuestos nuevos y útiles de la fórmula (1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para contrarrestar enfermedades causadas por irregularidades de NF- $\kappa$ B, incluyendo la proliferación de células tumorales, especialmente en lo que se refiere a varios tipos de cáncer como los cánceres de colorrectal, pulmón, páncreas, próstata y el cáncer de mama.

5

[0016] También es objeto de esta realización proporcionar un andamio molecular novedoso para la investigación medicinal en forma de compuestos de la fórmula (1), siendo el objetivo encontrar nuevos medicamentos aplicando la química combinatoria a los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  en el compuesto de la fórmula (1), y con ello extendiendo y optimizando aún más la utilidad farmacológica de un compuesto de la fórmula (1). Los métodos utilizados en la química combinatoria son muy conocidos y ya han sido descritos (por ejemplo, Maehr, H., Bioorg Med Chem 1997, 5, 473).

10

[0017] También es objeto adicional de la forma de realización proporcionar procesos para preparar un compuesto de fórmula (1).

15

[0018] También es aún objeto adicional de la forma de realización proporcionar un método terapéutico para el tratamiento y/o prevención de trastornos inflamatorios, diversos dolores y otras enfermedades mencionadas anteriormente, que comprende administrar a un mamífero, preferiblemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1).

20

[0019] También es aún objeto adicional de la forma de realización proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (1) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos de enfermedades tal y como se describe anteriormente.

25

[0020] En otro aspecto, la realización se refiere a la utilización de compuestos de fórmula (1), y sus sales descritas anteriormente, para el tratamiento o la prevención de inflamaciones y trastornos relacionados con inflamación, tales como procesos inflamatorios de las articulaciones, por ejemplo, la artritis.

30

[0021] En otro aspecto, la realización se refiere a composiciones farmacéuticas que consisten en una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (1) o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones son preferibles para el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente.

35

[0022] En otro aspecto, la realización se refiere a composiciones farmacéuticas que consisten en una solución o suspensión, utilizando un disolvente o vehículo farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (1) descrito anteriormente.

40

[0023] En otro aspecto, la realización se refiere a la administración de un compuesto de fórmula (1) en una forma adecuada para la administración enteral o parenteral.

45

[0024] En otro aspecto aun, la forma de realización se refiere a un método de administración de un compuesto de fórmula (1) junto con vehículos de administración tales como liposomas, polímerosomas y dendrimersomas, o en forma de microcápsulas como nanopartículas, o en forma de emulsiones o microemulsiones.

50

[0025] En otro aspecto aún, la realización se refiere a un método de utilización de un compuesto de fórmula (1) en combinación con agentes estabilizantes tales como antioxidantes.

55

[0026] De acuerdo a los métodos de la forma de realización, se puede administrar un compuesto de la fórmula (1) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En formas de realizaciones ventajosas, el portador farmacéuticamente aceptable proporciona la liberación sostenida del compuesto de la fórmula (1) a un sujeto después de que haya sido administrado en el sujeto. Alternativamente, se puede conseguir la liberación controlada mediante pegilación lo cual es conocido por los expertos en la técnica.

60

[0027] De acuerdo a los métodos de la forma de realización, se puede administrar un compuesto de la fórmula (1) en combinación con entidades solubles macromoleculares tales como la ciclodextrina y derivados adecuados de los mismos, o polímeros que contienen polietilenglicol a fin de conseguir o mejorar su solubilidad, índice de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente. Por ejemplo, se ha visto que generalmente, los complejos del fármaco ciclodextrina son útiles en muchas formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Se puede utilizar la ciclodextrina como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, usándola como aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Normalmente lo mas utilizado para estos fines son las ciclodextrinas alfa-, beta- y gamma-, (WO 91/11172, WO 94/02518, WO 98/5514).

65

[0028] De acuerdo a los métodos de la invención, un compuesto de fórmula (1) puede administrarse en concentraciones diferentes. Las dosis pueden variar dependiendo de la indicación particular, la vía de administración y el sujeto. En general, dicho compuesto se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal.

5

[0029] En otro aspecto aún, la forma de realización se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (1) en combinación con otros fármacos que puedan aumentar el efecto deseado en un sujeto enfermo.

10

[0030] De acuerdo a esta forma de realización, el tratamiento puede tener un espectro mas amplio al utilizar en las infecciones virales una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1), un anestésico local, y un fármaco antiviral en una composición tópica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1), un anestésico local tal que un benzocaína o lidocaína y un fármaco antiviral, como aciclovir, peniclovir, ganciclovir, o un profármaco del mismo y una combinación de los mismos. Los profármacos incluyen valaciclovir y famciclovir. La preparación de una formulación que comprende todos los ingredientes en forma de un gel o crema adecuados, es conocida por los expertos en la técnica. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (1), el anestésico local o el fármaco antiviral puede variar, normalmente entre 1-40 por ciento en peso.

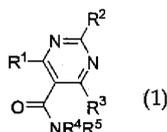
15

20

[0031] En otro aspecto, la forma de realización proporciona una formulación envasada que incluye una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (1) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, cuyo envase contiene instrucciones para utilizarla en el tratamiento y la prevención de los trastornos como se describe anteriormente.

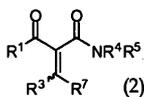
25

[0032] En otro aspecto aún, la forma de realización se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula:



30

en donde los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  y  $R^5$  son como se describe anteriormente. El método consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

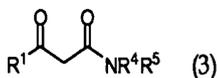


35

en donde  $R^1$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  y  $R^5$  son como se define anteriormente, y  $R^7$  puede ser dialquilamino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, alcoxi, fenoxi, anilino, hidroxilo, y similares, en una ciclocondensación con una amidina de la fórmula  $\text{HN} = \text{C}(\text{R}^2) \text{NH}_2$  en donde  $\text{R}^2$  se ha definido anteriormente. Estas amidinas se emplean habitualmente como su sal en disolventes polares, junto con bases adecuadas. Tales transformaciones ya son conocidas (Evans, PN, J Pract Chem 1892, 46, 352, y 1893, 48, 489; Graham B, et al, J Amer Chem Soc 1945, 67, 1294, Schenone, P, et al., J Heterocycl Chem 1990, 27, 295).

40

[0033] En otro aspecto aún, la forma de realización se refiere a procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (2). El método consiste en una reacción de un compuesto de fórmula:

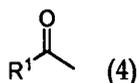


45

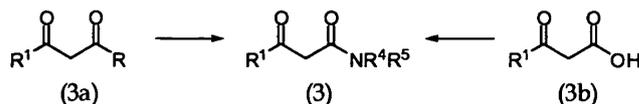
en donde los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen anteriormente, con un dialquil acetal N, N-dialquiloalacamido, tal como un dialquil acetal N, N-dimetilformamida, o dialquil acetal 1-pyrrolidinacarboxaldehído, dialquil acetal 1-piperidinocarboxaldehído, dialquil acetal N, N-dimetilacetamida, dialquil acetal N, N-dimetilpropionamida y similares, o con un adecuado derivado de ácido carboxílico tal como un ortoéster, un anhídrido de ácido, o un éster activado, y similares. Estas reacciones de alquilación de compuestos de dicarbonilo son muy conocidas (Schenone, P, et al, J Heterocycl Chem 1982, 19, 1355-1361 y 1990, 27, 295-305) e inducen la introducción de un grupo anilinetileno según lo enseñado por Wolfbeis (Chem Ber 1981, 114, 3471).

55

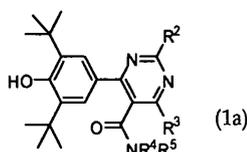
[0034] En otro aspecto aún, la realización se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (3). El método consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



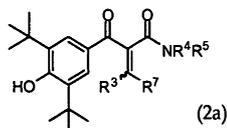
5 en donde R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente, con un agente de transferencia de acilo adecuado, tal como carbonato de dimetilo, carbonato de difenilo, un derivado de ácido carboxílico activado, tal como un como un anhidrido de ácido carboxílico, un cloruro de oxicarbonilo o un adecuado compuesto imidazolilo-1-carbonilo, para formar un compuesto de la fórmula (3a) en donde el sustituyente R puede ser alcoxi inferior, haloalcoxi, fenoxi, 1-imidazolilo, o similares. Estas reacciones son esencialmente reacciones de Claisen y son muy conocidos entre los practicantes. La conversión del compuesto de fórmula (3a) a carboxamida de la fórmula (3) puede lograrse por aminólisis directa o por intermediación de un paso hidrolítico y la reconstrucción de la función carboxamida desde el ácido carboxílico de la fórmula (3b) con métodos conocidos por los expertos en la técnica.



15 **[0035]** En el aspecto que se define anteriormente, la realización se refiere a un procedimiento para producir el compuesto preferente de la fórmula:

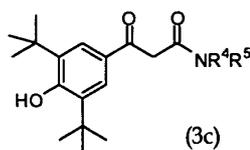


20 en donde los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son como se define anteriormente. El método consiste en una ciclocondensación de un compuesto de la fórmula:



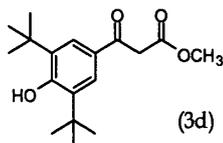
25 en donde los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>7</sup> son como se define anteriormente, con una amidina como se describió mas arriba.

30 **[0036]** En otro aspecto aun, la realización se refiere a un método de síntesis de un compuesto de fórmula (2a), que consiste en someter un compuesto de la fórmula:



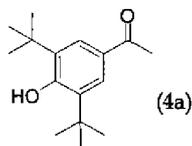
35 en donde los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se define anteriormente, para una reacción de alquilación tal como se expone anteriormente.

40 **[0037]** En otro aspecto aun, la realización se refiere a un método de síntesis de un compuesto de fórmula (3c), que consiste en someter un compuesto tal como:



a condiciones de aminólisis usando una amina de la fórmula  $\text{NHR}^4\text{R}^5$ , en donde los sustituyentes  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se define anteriormente.

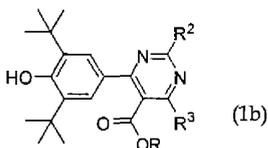
- 5 **[0038]** En otro aspecto aun, la realización se refiere a un método de síntesis de un compuesto de fórmula (3d), que consiste en someter un compuesto de la fórmula:



- 10 a una reacción de tipo Claisen con carbonato de dimetilo junto con 3 equivalentes de una base fuerte tal queo bis(trimetilsilil)amida de litio en un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano, seguido de neutralización y aislamiento extractivo. El compuesto de la fórmula (4a) es conocido y se puede preparar utilizando varios protocolos, por ejemplo, Zh Org Khim 1977, 13, 662, JP 63010720, y Suma Checa Chem Commun 1996, 61, 1244.

15

**[0039]** En otro aspecto aún, la realización se refiere a un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula (1a), que consiste en someter un compuesto de la fórmula:



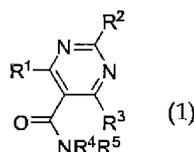
20

en donde los sustituyentes  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son como se define anteriormente y R puede ser alquilo inferior, haloalquilo o arilo en condiciones de aminólisis utilizando amina adecuada de la fórmula  $\text{NHR}^4\text{R}^5$ .

- 25 **[0040]** Alternativamente, el compuesto de la fórmula (1a) se puede preparar mediante un proceso de dos pasos por hidrólisis de la función del éster en el compuesto de la fórmula (1b) y la reconstrucción del grupo amida desde el nivel del ácido carboxílico resultante utilizando métodos aplicados comúnmente en la síntesis de péptidos y que son conocidos por los expertos en la técnica.

30 Descripción detallada de la invención

**[0041]** La invención se refiere a un compuesto de la fórmula:



- 35 tal y como se define en la reivindicación 1.

**[0042]** En la descripción anterior y la que sigue de la presente memoria descriptiva, se explican a continuación ejemplos detallados en relación a incluir las diversas definiciones dentro del alcance de la invención.

40

**[0043]** Tal como se utiliza aquí, el término "halo" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente fluoro o cloro.

- 45 **[0044]** El término "alquilo" indica metilo, o un  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$  lineal, resto de hidrocarburo saturado, tal como etilo, n-propilo, n-butilo, y similares, o un alquilo sustituido de alquilo en la forma de una cadena de hidrocarburo ramificada como en isopropilo, neopentilo y similares; de estos, se prefieren metilo y terc-butilo. El término incluye también cicloalquilo en la forma de un carbociclo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, tales ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, por ejemplo, de los cuales ciclopropilo es preferente.

- 50 **[0045]** El término "(cicloalquil)alquilo" indica un alquilo sustituido de cicloalquilo como en (ciclopropil)metilo y (ciclohexil)etilo; de estos, se prefiere (ciclopropil)metilo.

- [0046]** El término "inferior" pretende indicar una cadena de alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono.
- 5 **[0047]** El término "deuteroalquilo" indica un grupo metilo parcial o totalmente deuterado, como trideuterometilo, o un alquil inferior, sustituido con uno o más átomos de deuterio, como 2,2,2-trideuteroetilo, pentadeuteroetilo y similares, de los cuales se prefiere trideuterometilo.
- 10 **[0048]** El término "hidroxialquilo" indica un alquilo sustituido con hidroxilo tal como un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, pero no limitado a, 1-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, y similares.
- [0049]** Un "haloalquilo" adecuado son los alquilos halo-sustituídos y pueden ser dorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 4-clorobutilo, y similares, de los cuales se prefiere trifluorometilo.
- 15 **[0050]** El término "alcoxialquilo" indica un alquilo sustituido de alcoxi, tal como un metoximetilo y 3-metoxiprop-1-ilo, o un radical alquilo sustituido con uno o más restos de alcoxi como en 3,5-dimetoxi-hex-1-ilo, y similares.
- 20 **[0051]** El término "arilo" adecuado puede ser un resto aromático tal como fenilo, naftilo, y similares, de los cuales fenilo es el preferente. El término "arilo" también significa unos grupos arilo sustituidos o no sustituidos en donde los sustituyentes se seleccionan de, pero no se limitan a los definidos anteriormente para R<sup>1</sup>, de los cuales se prefiere 3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil.
- 25 **[0052]** El término "arilalquilo" es un alquilo sustituido de arilo e incluye un grupo alquilo sustituido mediante uno o más grupos de arilo, tales como bencilo, fenetilo, 2-(3-fluorofenil) etilo, 2,2-difeniletilo, y similares.
- [0053]** El término "ariloxialquilo" indica un resto de un alquilo sustituido por uno o más residuos ariloxi en donde los grupos de arilo son como se describen anteriormente, tales como fenoximetilo o 2-[(1-metil-4-piperidil)oxi] etilo, y similares.
- 30 **[0054]** El término "alquilcarbonilalquilo" indica un grupo alquilo, incluyendo un grupo metilo que está sustituido con un radical alquilcarbonilo como en 2-oxo-1-butilo, 3-oxo-1-hexilo, y similares.
- [0055]** El término "alquilsulfonilalquilo" indica un grupo alquilo, incluyendo un grupo metilo, sustituido con un grupo alquilsulfonilo, como en metil (metilsulfonil) o 3-(etilsulfonil) -1-propilo.
- 35 **[0056]** El término "alcoxicarbonilalquilo" indica un grupo alquilo sustituido con un residuo alcoxicarbonilo.
- [0057]** El término "alcoxicarbonilo(amino)alquilo" es un alquilo sustituido con un alcoxicarbonilo y uno o más grupos aminos.
- 40 **[0058]** El término "alcoxicarbonilo(halo)alquilo" es un alquilo sustituido con un alcoxicarbonilo y uno o más sustituyentes halo.
- 45 **[0059]** El término "alcoxicarbonilo(hidroxil)alquilo" es un alquilo sustituido con un alcoxicarbonilo y uno o más grupos hidroxilos, como en 4-hidroxil-5-metoxil-5-oxo-pentilo, por ejemplo.
- [0060]** El término "carboxil(halo)alquilo" indica un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos carboxil y uno o más sustituyentes halo.
- 50 **[0061]** El término "(heterociclo)alquilo" indica un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocíclico, como en metil (2-piridil) o bis(4-piridil)metilo, por ejemplo.
- [0062]** El término "(heterocíclico) oxialquilo" es un grupo heterocíclico unido a un grupo alquilo a través de un enlace de oxígeno, tal como en 2-((4-piperidil)oxi)etilo, por ejemplo.
- 55 **[0063]** El término "carboxil(amino)alquilo" indica un grupo alquilo, incluyendo un grupo metilo, que está sustituido con uno o más radicales carboxil y amino, como en 2-carboxil-2-amino-etilo y similares.
- 60 **[0064]** El término "amino" indica un grupo amino que puede estar no sustituido o puede tener la forma de NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> como se ha descrito anteriormente, como en 4-piridinilamino, anilino, morfolino, difenilamino y N-metil-(1H-indol-3-il)amino, por ejemplo, de los cuales se prefiere metilamino.
- 65 **[0065]** El término "aminoalquilo" es un grupo alquilo sustituido con un grupo amino como se define anteriormente, o un resto de alquilo sustituido con uno o más grupos amino como se define anteriormente,

## ES 2 616 809 T3

tales como metilaminometilo, etilaminopropilo, etilaminohexilo, N,N dimetilaminoetilo, N,N-dimetilaminopropilo, 2,3-diaminopropilo, y similares.

- 5 [0066] El término "aminocarbonilo" indica un grupo carbamoilo que es un resto de carboxamida.
- [0067] El término "aminocarbonilalquilo" indica un grupo alquilo sustituido con un grupo carbamoilo, cuyo átomo de nitrógeno puede ser no sustituido o puede tomar la forma de  $NR^4R^5$  tal como se define anteriormente, como en 6-dimetilamino-6-oxo-hexilo, ó 3-amino-3-oxo-prop-1-ilo, por ejemplo.
- 10 [0068] El término "aminocarbonilo(halo)alquilo" es un grupo alquilo sustituido con carbamoilo y uno ó más sustituyentes halo como en 4-(dimetilamino)-3,3-difluoro-4-oxo-butilo.
- [0069] El término "aminocarbonilo(amino)alquilo" es un alquilo sustituido con un grupo amino y un grupo carbamoil, como en 4,5-diamino-5-oxo-pentilo, por ejemplo.
- 15 [0070] El término "aminocarbonilo(hidroxi)alquilo" es un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo y un grupo carbamoil, como en 4-hidroxi-5-(metilamino)-5-oxo-pentilo, por ejemplo.
- [0071] El término "aminosulfonilalquilo" indica un resto de alquilo, incluyendo un grupo metilo, sustituido con un grupo aminosulfonil como en N,N- etanoaminosulfonilometilo, y similares.
- [0072] El término "amino(halo)alquilo" es un alquilo sustituido de halo que lleva un grupo amino como se define anteriormente, por ejemplo 2-(dietilamino)1,1,2,2-tetrafluoro-etilo.
- 25 [0073] El término "carboxi(amino)alquilo" indica un grupo alquilo que lleva un grupo amino y un grupo carboxi como en (2-carboxi -2-amino)etilo, por ejemplo.
- [0074] El término "alquenoil" significa un alquilo insaturado, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares.
- 30 [0075] El término "alquenoil inferior" indica un alquenoil  $C_2-C_6$ .
- [0076] El término "arilalquenoil" significa alquenoil sustituido de arilo, que es un alquenoil sustituido con uno o más arilo grupos, como estirilo, cinamilo, 2-etenilo(4-acetilfenil), y similares.
- 35 [0077] Un adecuado "alcoxi" puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi y similares, en que el preferido es metoxi; el término también incluye alcoxi carbocíclico como ciclohexiloxi.
- [0078] El término "deuteroalcoxi" indica un resto de alcoxi inferior en donde algunos o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por deuterio, como en trideuterometoxi o pentadeuteroetoxi.
- 40 [0079] El término "haloalcoxi" significa un alcoxi halo-sustituido, incluyendo, pero no limitado a, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, y similares. De estos, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi son los preferidos.
- 45 [0080] El término "aminoalcoxi" indica un resto de alcoxi inferior en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por amino, como en 2-(N,N-dimetilamino) etoxi.
- [0081] El término "aciloxi" indica un grupo acilo unido al oxígeno, como en acetoxi, por ejemplo.
- 50 [0082] El término "aroiilo" indica un grupo carbonilo unido a un resto de arilo, tal como benzoilo, 2-naftoilo, y similares.
- [0083] El término "ariloxi" indica un resto de arilo ligado al oxígeno, tal como fenoxi.
- 55 [0084] El término "(heterociclo)oxi" indica un grupo heterocíclico unido al oxígeno, tales como 2-furilo xi.
- [0085] El término "ariloxi" indica un grupo aroilo ligado al oxígeno, como en benzoiloxi.
- 60 [0086] El término "arilcarbonilo" indica un grupo carbonilo sustituido con un grupo arilo, tal como 2-fluorobenzoilo, y similares.
- [0087] El término "alquilcarbonilo" significa "acilo y alcanoiilo" e incluye cicloalquilcarbonilo e indica un grupo carbonilo sustituido por un resto de alquilo, por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo secundario o un resto de cicloalquilo (inferior) que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilcarbonilo o ciclobutilcarbonilo.
- 65

- 5 **[0088]** Unos adecuados "(heterocíclico)carbonilos" son restos heterocíclicos unidos a carbonilo, tal como pirrolidinilcarbonilo, imidazolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo, nicotinoilo, piperazinilcarbonilo, N-metilpiperazinilcarbonilo, o similares, en donde el preferido es pirrolidinilcarbonilo y N-metilpiperazinilcarbonilo.
- 10 **[0089]** El término "alcoxicarbonilo" significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi como se ha definido previamente, por ejemplo metoxicarbonilo.
- 10 **[0090]** El término "ariloxicarbonilo" significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo ariloxi como se define anteriormente, por ejemplo fenoxicarbonilo.
- 15 **[0091]** El término "arilalquilcarbonilo" indica un grupo carbonilo que lleva un resto de arilalquilo como en benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, y similares.
- 15 **[0092]** El término "(heterocido)oxicarbonilo" significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo heterocíclico a través de una enlace de oxígeno como en (carbonilo (2- (piridinilo) oxi).
- 20 **[0093]** El término "aminocarbonilo" indica un grupo carbamoilo, cuyo grupo amino puede estar no sustituido o puede tener una forma como se define en  $NR^3R^4$ , como morfolinocarbonilo, por ejemplo.
- 25 **[0094]** El término "aminosulfonilo" indica un sulfonilo que lleva un grupo amino, el cual se ha definido previamente como en  $NR^5R^6$ , por ejemplo, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, y similares.
- 25 **[0095]** Un "alquilsulfonilo" adecuado puede ser metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y similares, en donde el preferible uno es metilsulfonilo.
- 30 **[0096]** Unos "(cicloalquil) alquilsulfonilos" adecuados son (cidopropil)metilsulfonilo y metilsulfonilo(ciclohexilo).
- 30 **[0097]** El término "arilsulfonilo" indica un grupo sulfonilo sustituido con arilo, tal como p-tolilsulfonilo, y similares.
- 35 **[0098]** El término "(heterocíclico)sulfonilo" significa un grupo sulfonilo sustituido con un grupo heterocíclico, tal como (2-piridil) sulfonilo, y similares.
- 40 **[0099]** Unos "alquilsulfonilos" adecuados pueden ser metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y similares, de los cuales se prefiere metilsulfonilo.
- 40 **[0100]** Unos "alquilsulfonilos" adecuados contienen metilsulfonilo y etilsulfonilo, de los cuales se prefiere metilsulfonilo.
- 45 **[0101]** El término "aminosulfonilalquilo" indica un alquilo aminosulfonil sustituido tal como (acetilsulfamoil)metilo y 2-(acetilsulfamoil)etilo, de los cuales se prefiere el primero.
- 50 **[0102]** El término "heterocíclico" o "grupo heterocíclico" contienen "heteroarilo" ya sean saturados o insaturados, grupos monocíclicos o policíclicos que contienen al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico" ya definido puede ser un grupo insaturado, de 3 a 8 miembros, más preferiblemente un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros que contenga de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazinilo, tetrazolilo, etc.; o grupo saturado, de 3 a 8 miembros, más preferiblemente de 5 a 6 miembros, un grupo heteromonocíclico que contenga de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.; o un insaturado, un grupo heterocíclico condensado que contenga de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, etc.; o un grupo insaturado heteromonocíclico de 3 a 8 miembros que contenga entre 1 y 2 átomos de oxígeno, y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, etc.; o un grupo saturado, un grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros que contenga entre 1 y 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, morfolino, sidonil, etc.; o un grupo insaturado, un grupo heteromonocíclico condensado que contiene entre 1 y 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo y similares, ó un grupo insaturado, un grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros que contiene entre 1 y 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, etc.; o insaturado, un grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros que contenga entre 1 y 2 átomos de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; o un grupo heterocíclico condensado insaturado que contenga 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.; o un



de liberación del fármaco. Otros ejemplos de polímeros biodegradables incluyen poliortoésteres y polianhídridos. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones las cuales son compatibles con el tejido corporal.

5 [0110] Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden ser empleados en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares, y mezclas adecuadas de los mismos que incluyendo Mygliol®, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse por ejemplo, con materiales de recubrimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño necesario de las partículas en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

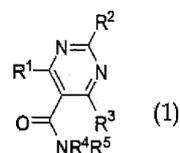
10 [0111] Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Se puede asegurar la prevención de la acción de microorganismos incorporando diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede darse incluyendo agentes que retrasan la absorción tal como monoestearato de aluminio y gelatina.

15 [0112] Para prolongar el efecto de un fármaco, puede ser deseable ralentizar la absorción del fármaco tras la inyección subcutánea o intramuscular. Ello se puede conseguir utilizando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual a su vez puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina y el tamaño de la partícula en general. Alternativamente, el retraso en la absorción de una forma de fármaco que se administra parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso, por ejemplo Migliol®.

20 [0113] Cuando un compuesto de fórmula (1) se administra como fármaco en humanos y animales, el fármaco puede ser el compuesto en si mismo o puede ser una composición farmacéutica que contiene por ejemplo de un 5 a un 95% de dicho compuesto en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

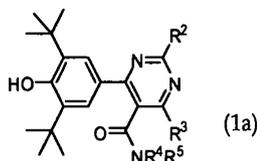
25 [0114] Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la fórmula (1), utilizados en formas físicas adecuadas, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

30 [0115] Según una realización preferente en el compuesto de fórmula:



35  $R^1$  puede ser de 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil,;  
 $R^2$  puede ser alquilo, hidroxilo, alcoxi o amino, más preferiblemente metilo;  
 40  $R^3$  puede ser híbrido o metilo, siendo mas preferido el hidrido;  
 $R^4$  puede ser híbrido, metilo, trideuterometilo, etilo, hidroxí, metoxi o etoxi, siendo mas preferido el hidrido;  
 $R^5$  puede ser híbrido, metilo, trideuterometilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, halo-alquilo(inferior), hidroxí alquilo(inferior), alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo y, más preferiblemente metilo, trideuterometilo, etilo, metoxi, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, o 2-hidroxietilo, siendo mas preferido el metilo.

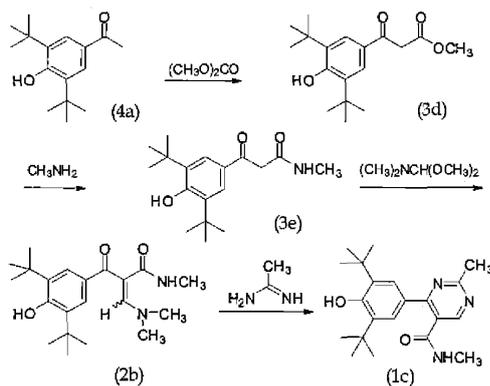
45 [0116] Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar por los procedimientos descritos a continuación y ejemplificados en el Esquema de la Reacción 1 para la síntesis de un compuesto de la fórmula:



50 en donde los sustituyentes  $R^2$  es metilo,  $R^3 = R^4 =$  hidrido y  $R^5$  es metilo.

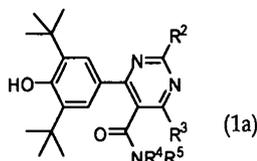
**Esquema de la Reacción I**

55



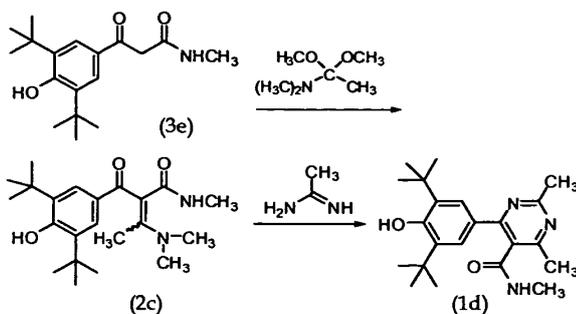
[0117] En el Esquema de la reacción I, el material de partida de la fórmula (4a) es conocido y se puede preparar fácilmente de acuerdo con los procedimientos publicados que han sido mencionados anteriormente. Un compuesto de fórmula (3d) se prepara de forma análoga al procedimiento publicado (Cushman, M., et al., J Med Chem 1991, 34, 798) realizando doble desprotonación de un compuesto de la fórmula (4a) con una base fuerte como bis(trimetilsilil)amida de litio y después una reacción con un agente de transferencia de metoxicarbonilo, tal que carbonato de dimetilo, en presencia de un disolvente no prótico tal que tetrahidrofurano en entorno desde 0°C a -70 °C, preferiblemente de 55 °C, y con el calentamiento posterior entorno a 0 °C. El compuesto resultante de fórmula (3d) se recupera después de la acidificación de la mezcla de reacción, por ejemplo por extracción, concentración y cristalización. El compuesto de fórmula (3d) se trata después con metilamina, más convenientemente con una solución que se encuentra disponible en el mercado, siendo la solución de metilamina al 40% en agua, lo que da un compuesto de fórmula (3e) que se recupera, más convenientemente por evaporación de la mezcla de reacción, y que puede purificarse más mediante cristalización. A continuación, el compuesto de fórmula (3e) se condensa en un disolvente inerte, tal que tolueno, a una temperatura elevada, preferiblemente en el entorno entre 50 y 110 °C, con N,N-dialquilformamida dialquilacetal, tal que N,N-dimetilformamida dimetil acetal, para dar un compuesto de fórmula (2b). El compuesto de fórmula (2b) reacciona con clorhidrato de acetamida en un disolvente polar tal que 2-propanol, junto con una base adecuada. La ciclocondensación se finaliza a temperatura elevada, preferiblemente entorno a los 80 °C, durante aproximadamente 4 h. El compuesto resultante de fórmula (1c) se recupera, por ejemplo por extracción, cromatografía y cristalización.

[0118] Los compuestos de fórmula:



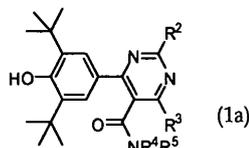
en donde los sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos metilo, R<sup>4</sup> es hidrido y R<sup>5</sup> es metilo, y se pueden preparar con un método que se ejemplifica en el Esquema de la Reacción II.

Esquema de la Reacción II.



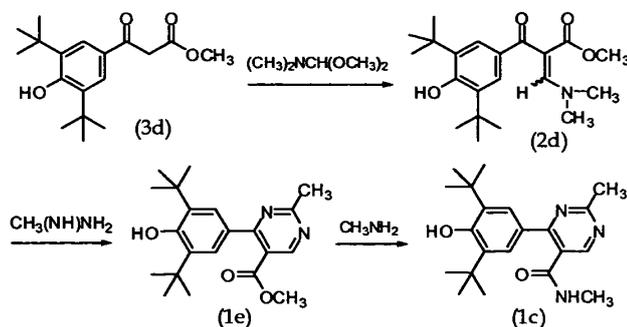
[0119] De acuerdo con el Esquema de la Reacción II, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (3e) con N,N-dimetilacetamida dimetilacetal como se describe en relación con el Esquema de Reacción I. Este proceso conduce a la formación de un compuesto de fórmula (2c) como una mezcla de isómeros geométricos. Un siguiente tratamiento con hidroruro de acetamida y una base adecuada seguido de la recuperación de producto análogo a la descrita anteriormente, da un compuesto de fórmula (1d).

[0120] Los compuestos de la fórmula:



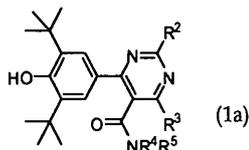
en donde los sustituyentes  $R^2 = R^5 =$  metilo, y  $R^3 = R^4 =$  hidrido, y  $R^5$  es metilo, se pueden preparar con un método que se ejemplifica en el Esquema de la Reacción III.

#### Esquema de la Reacción III



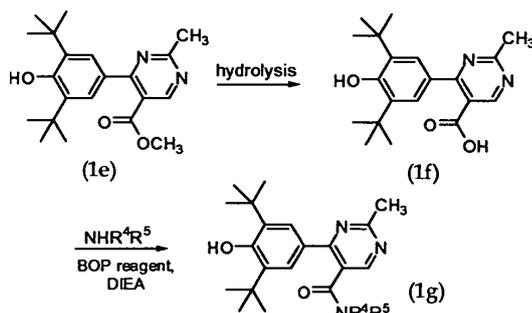
[0121] En el Esquema de la Reacción III, el material de partida de la fórmula (3d) se prepara como se ha descrito anteriormente y se muestra en el Esquema de la Reacción I. Se apreciará también que toda la cadena lateral de la fórmula  $C(O)CH_2C(O)OR$ , que se presenta en el compuesto de fórmula (3d), se puede introducir con distintos métodos, por ejemplo por la reacción del conocido cloruro de benzoilo 4-hidroxi-butil 3,5-di-terc-butilo-, ya sea con ácido de Meldrum (Oikawa, Y., et al., Org Syn 1990, Coll Vol VII, 359), o con malonato de metilo de potasio, usando un sistema de base de cloruro de magnesio en trietilamina, ya sea en disolventes de acetonitrilo o acetato de etilo (Clay, R. J., et al., Synthesis 1993, 290). El compuesto de fórmula (3d), obtenido después de las correspondientes descarboxilaciones, se condensa a continuación en un disolvente inerte tal que tolueno a temperatura elevada, preferiblemente entre los  $50^\circ\text{C}$  y los  $110^\circ\text{C}$ , con un N,N-dialquilformamida dialquil acetal tal que N,N-dimetilformamida dimetil acetal, para dar un compuesto de fórmula (2d). A dicho compuesto se le hace reaccionar con dlorhidrato de acetamida en un disolvente polar tal que 2-propanol, junto con una base adecuada como se ha descrito previamente en el Esquema de la Reacción I. La ciclocondensación se finaliza a temperatura elevada, preferiblemente entomo a los  $80^\circ\text{C}$ , en aproximadamente 4 h. El compuesto resultante de fórmula (1e) se recupera, por ejemplo por extracción, cromatografía y cristalización. Una aminolisis del compuesto de fórmula (1e), más convenientemente con una solución de metilamina 40% en agua la cual se encuentra disponible en el mercado, o con una solución del gas de metilamina anhidra en un disolvente inerte tal que dioxano o tetrahidrofurano contenidos en un recipiente a presión, preferiblemente a temperatura alrededor de  $30^\circ\text{C}$  a  $90^\circ\text{C}$ , y da un compuesto de fórmula (1c) que se recupera por evaporación del disolvente seguido por cromatografía y cristalización.

[0122] Los compuestos de fórmula:



en donde los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3,$  y  $R^4$  y  $R^5$  son como se describe anteriormente, se pueden preparar también con los procedimientos que se describen a continuación y que se ejemplifican en el Esquema de la Reacción IV.

## Esquema de la Reacción IV

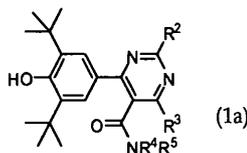


5

[0123] De acuerdo con el Esquema de la Reacción IV, el material de partida de la fórmula (1e), preparado como se describe anteriormente e ilustrado en el Esquema III, se hidroliza bajo condiciones convencionales de saponificación utilizando un ligero exceso de una adecuada base inorgánica tal que hidróxido de sodio. Después se realiza una acidificación que proporciona una suspensión acuosa de un compuesto de fórmula (1f). Dicho compuesto se recupera por filtración, y después se purifica, por ejemplo por recristalización. Se prepara un compuesto de fórmula (1g) mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (1f) con un componente de amina de la fórmula HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>. La condensación se obtiene bajo condiciones de síntesis de péptidos convencionales, utilizando un agente de activación en el grupo carboxilo, por ejemplo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (reactivo BOP), junto con un equivalente de un compuesto de la fórmula HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y un equivalente de una amina terciaria tal que N,N-diisopropiletilamina (DIEA). Si existe el compuesto de la fórmula HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en forma de una sal, a continuación, se usan 2 equivalentes de la amina terciaria. Un compuesto resultante de fórmula (1g) se recupera, por ejemplo por neutralización y adición de agua para después purificarlo, por ejemplo mediante cristalización.

20

[0124] Los compuestos de fórmula:

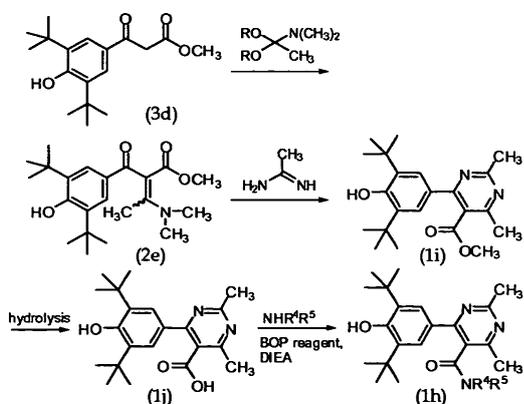


25

en donde los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se ha descrito anteriormente, se pueden preparar también con los procedimientos que se describen a continuación y que se ejemplifican en el Esquema de la Reacción V.

30

## Esquema de Reacción V

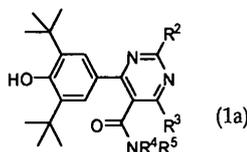


35

[0125] De acuerdo con El Esquema de Reacción V, el material de partida se prepara mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (3d) con N,N-dimetilacetamida dimetil acetal para integrar un compuesto de

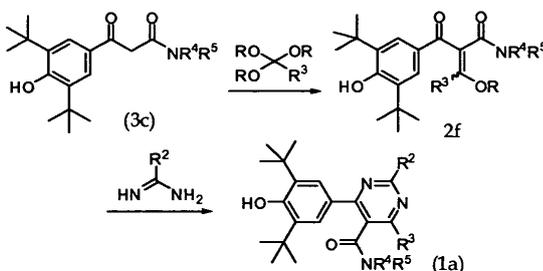
fórmula (2e). Este proceso, y la subsiguiente cidocondensación con acetamida que se muestra en el esquema de la reacción anterior, se lleva a cabo de una manera análoga a la descrita anteriormente y que se ilustra en el Esquema de la Reacción III. El compuesto resultante de la fórmula (1i) se saponifica como se describe anteriormente y se ilustra en el Esquema de la Reacción IV para dar el ácido carboxílico de la fórmula (1j). Este ácido se junta con un componente de amina de la fórmula  $\text{HNR}^4\text{R}^5$  utilizando la tecnología de formación de péptidos conocida por los expertos en la técnica, también se ha mostrado a modo de ejemplo en el Esquema IV anterior, para hacer una carboxamida de la fórmula (1h).

[0126] Los compuestos de fórmula:



en donde los sustituyentes  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , y  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se describe anteriormente, y se pueden preparar también con los procedimientos que se describen a continuación y que se ejemplifican en el Esquema de Reacción VI.

#### Esquema de la Reacción VI



[0127] De acuerdo con el Esquema de la Reacción VI, un compuesto de la fórmula (3c), en donde el sustituyente  $\text{HNR}^4\text{R}^5$  es como se define anteriormente, se hace reaccionar con un donante de un equivalente de acilo tal que un ortoalcanoato de trialquilo, por ejemplo ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoacetato de trimetilo, y similares, en afecciones que se mencionan anteriormente. El compuesto resultante de la fórmula (2f), en donde los sustituyentes  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se definen anteriormente y  $\text{R}^3$  es hidrido o un alquilo inferior, que después de somete a una cidocondensación con amidina o un derivado de amidina de un modo análogo a los descritos anteriormente y que se ilustra en los Esquemas de las Reacciones I, II, y III, para producir un compuesto de fórmula (1a).

[0128] Los compuestos que se prefieren especialmente de la fórmula (1) son:

- metilamida del ácido 4- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -2-metil-pirimidina-5-carboxílico;
- metilamida del ácido 4- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -2-dimetilamino-pirimidin-5-carboxílico;
- metilamida del ácido 4- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico; y
- metilamida del ácido 4- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -2-metiltio-pirimidina-5-carboxílico.

[0129] Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (1) y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) son útiles en el tratamiento o la prevención de inflamaciones y enfermedades en las que la inflamación es la causa innata. Por ejemplo, se pueden utilizar como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de las articulaciones, tales como la artritis. Para substanciar esta afirmación, se probaron los compuestos representativos de la fórmula (1) por sus propiedades inhibitorias de la inflamación en la prueba de artritis inducida por adyuvante en ratas tal como se describe en Int J Immunophama, 1900, 12, 709-712.

[0130] Se inyectaron 0,1 ml de una suspensión de 0,5% (peso/volumen) de temico mortal y Mycobacterium butyricum seca en un aceite mineral pesado, que contiene 0,2% de digitonina, inyectados en la base de la cola de rata Lewis macho (120-140 g). Los animales se encuentran individualmente alojados y reciben alimentación y agua ad limitum. De este modo, la artritis inducida se deja desarrollar sin tratamiento durante 21

días. El día 21 se determina el peso corporal de cada animal. Al mismo tiempo, se mide el volumen de las dos patas traseras de cada animal mediante la inmersión de las patas en un pletismógrafo acuoso hasta la altura del maléolo lateral. Entonces, los animales se dividen en grupos, cada grupo consta de seis animales con aproximadamente los mismos volúmenes medios de sus patas traseras. A un grupo se le administra vehículo de suspensión. A los otros grupos se les administran el compuesto de prueba micronizado suspendido en un vehículo de suspensión acuosa [0,9% de NaCl (p/v) que contiene 0,5% de carboximetilcelulosa (p/v), 0,86% de alcohol bencílico (v/v) y 0,39% de Tween 80 (v/v)]. Se administra cada día el compuesto del ensayo en el vehículo de suspensión acuoso (o vehículo solo) a los animales por intubación diaria durante un periodo de 7 días. El efecto de los compuestos de ensayo se controla diariamente midiendo los volúmenes de las patas traseras y los pesos de los cuerpos. Al final del periodo del tratamiento (día 28), se determinan de nuevo los pesos corporales y los volúmenes de las patas traseras. Se calculan los cambios habidos a lo largo del periodo de tratamiento. El cambio en el volumen de la pata o el peso corporal es idéntico al volumen de la pata o el peso corporal en el día 28 menos el volumen de la pata o el peso corporal en el día 21.

[0131] Los resultados determinados en los compuestos representativos de fórmula (1) descritos anteriormente en el ensayo, se exponen en la siguiente Tabla I. En ella, los resultados del vehículo están en paréntesis y los resultados de cada compuesto a un nivel de dosis de 30 mg/kg en cada prueba.

Compuesto	Actividad de los Inhibidores de la inflamación		Cambio de peso corporal (g)
	volumen de pata izquierda (ml)	volumen de pata derecha (ml)	
A	-0,88 ± ,12 (0,09)	-0,99 ± 0,15 (0,08)	25 ± 3 (13)
B	-0,68 ± 0,09 (0,06)	-0,47 ± 0,04 (0,09)	16 ± 1 (10)
C	-0,65 ± 0,02 (0,09)	-0,61 ± 0,01 (0,08)	28 ± 2 (13)
A: metilamida del ácido 4- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -2-metil-pirimidina-5-carboxílico. (compuesto 1c) B: metilamida del ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2-dimetilamino-pirimidina-5-carboxílico C: metilamida del ácido 4- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico			

[0132] También se probaron los compuestos de la fórmula (1a) representativa de los efectos de la actividad de las enzimas COX1 purificada, COX2, y LOX5. Contrastan drásticamente con la potente actividad en el ensayo de la artritis inducida por adyuvante en ratas, ya que la actividad de las enzimas que metabolizan ácido araquidónico aislado fue baja.

[0133] La actividad de COX se midió utilizando un kit de ensayo obtenido de Cayman Chemicals de acuerdo con la instrucción del manual del fabricante "Ensayo de la actividad de COX, número de catálogo 760151, ensayo colorimétrico para la determinación de la COX". La actividad de la enzima se determinó por la actividad peroxidasa de ciclooxigenasas en ácido araquidónico y que fue monitorizado colorimétricamente a 590 nm por la aparición de N,N,N',N'-tetrametil-p-fenilendiamina oxidada. Ambos COX-1 ovina y la COX-2 recombinante humana se obtuvieron de Cayman Chemicals. A un nivel de 300 µM, la prueba de la sustancia A (tal como se identifica en la Tabla 1) no mostró efectos sobre COX1 y la IC<sub>50</sub> para COX2 fue de 60 µM.

[0134] La actividad de LOX5 también se midió colorimétricamente por los hidroperóxidos generados a partir de la incubación de la 5-lipoxigenasa de patata purificada (Cayman Chemical Número de artículo 60401) en el Kit de Ensayo de selección de inhibidor de LOX (Cayman Química Número de artículo 760700) usando ácido araquidónico como sustrato y siguiendo el protocolo proporcionado por Químicos Cayman. La sustancia de ensayo A inhibe la enzima a 300, 100, 30 µM a un 89, 69 y 46%, respectivamente.

[0135] Los compuestos de fórmula (1) y sales de los mismos, pueden ser utilizados como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, y la administración también se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o también por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones de inyección.

[0136] La dosis pueden variar dentro de amplios límites y por supuesto se ajustarán a los requisitos individuales de cada caso particular. Los compuestos de fórmula (1) se pueden administrar en una dosis diaria de alrededor de 1 mg/kg de peso corporal a alrededor de 30 mg/kg de peso corporal.

[0137] Para preparar las formas de dosificación farmacéuticas, los compuestos de fórmula (1) y añadir sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Se puede utilizar lactosa, maíz, almidón o materiales relacionados, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como portadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos, líquidos y similares. Los vehículos adecuados para preparar soluciones, emulsiones y jarabes son por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los vehículos adecuados para inyección de las soluciones son por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los portadores adecuados para los supositorios son por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares. Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener agentes conservantes, solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, sales edulcorantes para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

[0138] Los ejemplos que siguen ilustran aún más la forma de realización.

### Ejemplo 1

éster metílico de ácido metílico 3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-3-oxo-propanoico

[0139] Se cargaron 1 litro de matraz de 3 bocas con tetrahidrofurano (133 g) y se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (250 ml). La solución se agitó y se enfrió entre los -50°C y -60 °C y se añadió una solución de 3,5-diterc-butil-4-hidroxiacetofenona (19,4 g) disuelta en tetrahidrofurano (volumen total de 165 ml) a los 30 minutos a una temperatura de o inferior a los -55 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se dejó calentar a -20 °C retirando el baño de refrigeración y se añadió lentamente corriente de carbonato de dimetilo (10 ml). Cuando finaliza la adición de carbonato, la mezcla se dejó que alcanzase una temperatura de -5 °C y luego se sumergió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos o hasta que la TLC indicó reacción completa. En ese momento el material de partida ya no era detectable. La conversión del material de partida (Rf 0,64) en el compuesto del título (Rf 0,52) se monitorizó con TLC usando 1:4 de acetato de etilo-hexano como disolvente y la detección de UV de las sustancias. Se continuó agitando durante 30 minutos más y luego se vertió la mezcla en un matraz que contenía (218 g) y una solución 1 M de ácido sulfúrico (300 ml). La mezcla se equilibró y se extrajo con acetato de etilo (300 ml), después se volvió a extraer con más acetato de etilo (100 ml). Se lavaron tres veces los extractos combinados con agua (150 ml de cada uno) y luego con sal muera (75 ml). La solución de acetato de etilo resultante se evaporó y el residuo de aceite de naranja se recogió en ciclohexano y la solución se concentró para eliminar el residuo de acetato de etilo. Después se diluyó con hexano y se dejó cristalizar. El licor madre se decantó y los cristales se enjuagaron con hexano y se secaron para dar el compuesto del título (20,81 g). El licor madre se concentró hasta ser un jarabe. Se diluyó con pentano. Poco después se dejó cristalizar para proporcionar un producto adicional (2,70 g). Esta segunda cosecha se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:4 de acetato de etilo-hexano como solvente. Este material se añadió a la primera cosecha para proporcionar 22,8 g del compuesto del título (94,9% de rendimiento); TLC (1: 4 de acetato de etilo - hexano) Rf 0,52; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) ó 1,39 (9H,s), 3,61 (3H,s), 4,10 (2H,s), 7,70 (2H,s), 7,96 (1H,s).

### Ejemplo 2

metilamida del ácido metílico 3- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)-3-oxo-propanoico.

[0140] Se cargó un matraz de 500 ml con éster metílico de ácido 3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-3-oxo-propanoico (24,3 g, 79,3 mmol) y una solución de metilamina al 40% (55 g). La solución se agitó durante 2 h. La conversión de la partida del material (Rf 0,91) en el compuesto del título (Rf 0,4) se controló con TLC usando 1:1 acetato de etilo-hexano como disolvente y la detección de UV de las sustancias. La solución se diluyó con 2-propanol (100 ml) y se evaporó. El residuo sólido se recogió en ebullición con 2-propanol (cercano a 100 ml) y se evaporó de nuevo. El residuo se recogió de nuevo en tolueno hirviendo (cercano a 75 ml) y la solución caliente se concentró para dar una suspensión cristalina. Esta suspensión se volvió a disolver por calentamiento y la solución caliente se diluyó con ciclohexano (80 ml) para provocar la cristalización inmediata. La suspensión se homogeneizó por recalentamiento. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se refrigeró durante la noche y se filtró. Se lavó con ciclohexano y hexano. Se seca hasta peso constante a 65 °C y 20 torr de presión para proporcionar 22,77 g del compuesto de título. Este material se recrystalizó por disolución en tolueno hirviendo (cercano a 120 ml) y se añadió ciclohexano (100 ml). La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego fue refrigerada toda la noche y se filtró. Se lavó con ciclohexano, después con hexano y se secó hasta peso constante a 65° C y 20 torr de presión para proporcionar 22,03 g

del compuesto del título (91%). TLC (1:1 acetato de etilo-hexano) Rf 0,48; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,37 (9H,s), 2,57 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,73 (2H,s), 7,73 (2H,s), 7,85 (1H,s), 8,08 (1H, br s).

5

**Ejemplo 3**

metilamida de ácido 3- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-3-oxo-2 - [(dimetilamino) metileno] propanoico

10 **[0141]** Se cargó un matraz de 100 ml con fondo redondo con metilamida de ácido 3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-3-oxo-propanoico (3,05 mg, 10 mmol) y tolueno (20 ml). La mezcla se calentó y a la solución caliente resultante se le añadió acetal dimetil N, N-dimetilformamida (1,50 ml, 11,3 mmol) con desprendimiento de metanol. La mezcla se agitó durante 5 h sin calentamiento adicional y después se evaporó consiguiendo un aceite que se recogió en acetato de etilo (50 ml). La solución resultante se lavó con agua (4x50 ml) y después con sal muera (20 ml). Se secó con sulfato de sodio y se evaporó hasta ser un aceite y luego se secó  
15 adicionalmente hasta ser una espuma sólida que se mantuvo a alto vacío para alcanzar un peso constante, luego se muele hasta ser un polvo fino proporcionando 3,55 g del compuesto del título (98%). TLC (acetato de etilo) Rf 0,09. Este material y especialmente el material equivalente derivado acetal dimetil N, N-dimetilacetamidina, se ha hidrolizado fácilmente al material de partida. Por lo tanto se aconseja utilizar el producto de condensación directa e inmediatamente después de eliminar el disolvente.

20

**Ejemplo 4**

metilamida de ácido 4-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-dimetilamino-pirimidina-5-carboxílico

25

**[0142]** Se cargó un matraz de 50 ml con fondo redondo con éster metílico de ácido 3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-3-oxo-propanoico (2,69 g, 8.8.mmol) y tolueno (18 ml). La mezcla se calentó para dar una solución. Después se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,46 ml,11 mmol) mientras la solución todavía estaba caliente. La mezcla se agitó durante 2,5 h, y después se evaporó. El residuo se recogió en 2-propanol (28 ml) y se añadió sulfato 1,1-dimetilguanidina (1,80 g, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió una solución de 1 M de butóxido terc de potasio en terc. butanol (21 ml) y la mezcla se sumergió en un baño manteniéndose a 80 °C. Se agitó durante 4 horas y después se mantuvo durante la noche a 50 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se equilibró con acetato de etilo (80 ml) y agua (60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x25 ml). Se lavo una vez con sal muera (20 ml). Después se secó con sulfato de sodio y se evaporó hasta ser un sólido marrón. Este material se hirvió en diclorometano (200 ml) sin disolverse todos los sólidos. La mezcla se dejó enfriar y se filtró. El material filtrado de color marrón se cargó en una columna de gel de sílice G (Malla 70 a 230) en diclorometano y utilizando de 1:4, 1:2, 1:1 acetato de etilo-hexano y acetato de etilo como fases móviles. El producto se eluyó con acetato de etilo y se cristalizó en parte en los receptáculos. Las fracciones apropiadas se evaporaron y el residuo se disolvió en ebullición de la mezcla etanol-acetona. La solución se concentró. La suspensión resultante se diluyó con ciclohexano y se refrigeró. Los sólidos se lavaron con 1:2 acetato de etilo-hexano para dejar el compuesto del título como un polvo blanco, 1,52 g, rendimiento del 45%. TLC (acetato de etilo) Rf 0,73, TLC (1:1 acetato de etilo- hexano) Rf 0,20; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (9H,s), 2,64 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,15 (6H, s), 7,60 (2H,s), 8,15 (1H, br s), 8,22 (1H, s).

30

35

40

45

**Ejemplo 5**

metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico

50

**[0143]** Se añadió hidrogenosulfato de O-metilisourea (3,44 g, 20 mmol) a una solución de metilamida de ácido 3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)- 3-oxo-2-(dimetilamino) metileno] propanoico (3,55 g, 9,84 mmol) en 2-propanol (37,5 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió una solución 1 M butóxido de terc de potasio en terc. butanol (37,5 ml) y la mezcla se sumergió en un baño manteniéndose a 80 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se distribuyó entre diclorometano (150 ml) y agua (75 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml). Una vez con sal muera (10 ml). Se secó sobre magnesio sulfato y se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se cromatógrafió en flash usando DCM, 1:19 1: 9, y 1: 3 de acetato de etilo - diclorometano, seguido de acetato de etilo como fases móviles. Una fracción temprana eludió amida metílico del ácido 3- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -3-oxo-propanoico, que es el producto de solvolisis del material de partida; el compuesto del título se eluyó usando 1: 3 de acetato de etilo - diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron; el residuo se redisolvió en DCM caliente, se diluyó con ciclohexano y luego se calentó para eliminar algunos DCM y se dejó cristalizar. Los sólidos obtenidos se volvieron a disolver en acetato de etilo, la solución se filtró, se concentró, se diluyó con ciclohexano y se dejó cristalizar para dar  
55 cristales blancos. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con ciclohexano y hexano, y se secaron hasta peso constante a 55 ° C y 20 torr para proporcionar 1,20 g del compuesto del título (32,8% de  
60  
65

## ES 2 616 809 T3

rendimiento). TLC (Acetato de etilo), Rf 0,68, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40 (9H, s), 2,75 (3H, d, J = 3,9 Hz), 3,98 (3H, s), 7,55 (1H, s), 7,69 (2H, s), 8,44 (1H br s), 8,49 (1H, s).

5

### Ejemplo 6

metilamida de ácido 4- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxi-fenil) -2-metil-pirimidina-5-carboxílico

10 [0144] Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con éster metílico de ácido 3- (3,5-di-tert-butil-4-  
hidroxifenil) -3-oxo-propanoico (3,05 g, 10.mmol) y tolueno (20 ml). La mezcla se calentó para dar una  
solución, después se añadió N, N-dimetilfomamida dimetil acetal (1,60 ml, 12 mmol) mientras que la solución  
todavía estaba caliente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y 30 min 75 ° C. A esta  
15 solución se añadió hidrodoruro de acetamida (1,8908 g, 20 mmol) y 2-propanol (50 ml), seguido de terc  
potasio. butóxido de potasio (3,14 g, 28 mmol). La mezcla agitada se sumergió en un baño mantenido a 74 ° C  
y después de 50 min la temperatura del baño de calentamiento se aumentó a 80 ° C y se mantuvo durante 80  
20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se equilibró con agua (50 ml), una solución de 1 M de  
potasio dihidrógeno fosfato y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se desechó y la capa orgánica se lavó  
con agua (2x25 ml), salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio, se concentró a una suspensión cristalina y  
se calentó de nuevo para disolver algunos de los sólidos. La suspensión resultante se diluyó adicionalmente  
con ciclohexano y se dejó cristalizar. Los cristales se lavaron con ciclohexano y pentano, y se secaron. El  
material resultante (2,94 g) fue disuelto en una mezcla de acetona y etanol. La solución se filtró, el filtrado se  
concentró a una suspensión cristalina, después recalentada y se añadió suficiente etanol caliente para dar una  
25 solución. Esta solución se concentró hasta que esta estaba turbia, y después se dejó cristalizar primero a  
temperatura ambiente, y después a 5 ° C. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con 1:1 de  
acetato de etilo - hexano y hexano para dar 2,50 g del compuesto del título (70% de rendimiento). TLC (EtOAc)  
Rf 0,30; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,39 (9H, s), 2,65 (3H, s), 2,71 (3H, d, J = 4,5 Hz), 7,50 (1H, s), 7,83  
(2H, s), 8,50 (1H, br s), 8,72 (1H, s).

30

### Ejemplo 7

Metilamida de ácido 4- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -2-metil-pirimidina-5-carboxílico

35 [0145] Se cargó un matraz de fondo redondo de 200 ml con éster metílico de ácido 3-(3,5-di-tert-butil-4-  
hidroxifenil)-3-oxo-propanoico (3,05g, 10.mmol) y tolueno (20 ml). La mezcla se calentó para dar una solución.  
Después, mientras que la solución todavía estaba caliente, se añadió N, N-dimetilfomamida dimetil acetal  
(1,60 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. TLC (EtOAc) indicó la  
40 conversión completa a la 3- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -3-oxo- 2 - [(dimetilamino) metileno] amida  
metílico del ácido propanoico. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en 2-propanol (50 ml).  
A la solución marrón resultante se añadió sulfato de S-metilisotiuronio 2,78 g, 10 mmol). La suspensión se  
agitó durante 10 min, se añadió t-butóxido potásico (4,21 g, 37,5 mmol) y se continuó agitando primero a  
temperatura ambiente durante 10 min y luego en un baño mantenido a 82 ° C durante 3 h. La mezcla se agitó  
45 adicionalmente durante la noche a temperatura ambiente, seguido se equilibró con agua (100 ml) y acetato de  
etilo (125 ml). La capa orgánica se lavó con una solución 1 M de fosfato de dihidrógeno de potasio (30 ml),  
después con agua (3x30 ml) y salmuera (25 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Este  
concentrado se diluyó con ciclohexano y se concentró de nuevo, y además se diluyó con ciclohexano y  
refrigerado para proporcionar el producto bruto (3,1 g). Este material se recrystalizó disolviéndolo en etanol  
caliente diluyéndolo con una pequeña cantidad de agua. Este proceso de recrystalización se repitió para  
50 proporcionar cristales incoloros, casi 1,5 g (38,7%); TLC (acetato de etilo) Rf 0,82; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-  
d<sub>6</sub>) δ 1,39 (9H,s), 2,55 (3H,s), 2,69 (3H,d, J = 4 Hz), 7,55 (1H,s), 7,68 (2H,s), 8,47 (1H, s), 8,50 (1H, br s).

55

### Ejemplo 8

Formulación de comprimidos

[0146] Los comprimidos de las siguientes composiciones se prepararon como se describe a continuación:

Formulación de Comprimidos (granulación húmeda)					
artículo	Ingredientes	mg comprimido			
1	Compuesto A	25	100	250	500
2	Lactosa anhidra	123	148	-	-
3	Croscamelosa sódica	35	40	35	70
4	Povidona	15	10	12	24
5	Estearato de magnesio	2	2	3	6

## ES 2 616 809 T3

Peso total(mg)	120	300	300	600
El Compuesto A es (compuesto 1c) de metilamida de ácido 4-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-2-metil-pirimidina-5-carboxílico.				

Procedimiento de fabricación:

**[0147]**

5

- Paso 1: Mezclar los artículos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 15 minutos.  
 Paso 2: Se granula la mezcla de polvo del Paso 1 con 20% de solución K30 pirrolidona polivinil.  
 Paso 3: Se seca el granulado del Paso 2 a 50 °C.  
 Paso 4: Pasar la granulación del Paso 3 a través de un equipo de molienda adecuado.  
 Paso 5: Añadir el artículo 5 a la granulación molida del Paso 4 y mezclar durante 3 minutos  
 Paso 6: Comprimir la granulación obtenida en la Etapa 5 en una prensa adecuada.

10

### Ejemplo 9

15

Formulación de cápsula

**[0148]** Las cápsulas de las siguientes composiciones se preparan como se describe a continuación:

Formulación de Cápsula					
artículo	Ingredientes	Mg/comprimido			
1	Compuesto A	25	100	250	500
2	Lactosa anhidra	123	148	-	-
3	Maicena	35	40	35	70
4	Talco	15	10	12	24
5	Estearato de magnesio	2	2	3	6
Peso total (mg)		120	300	300	600
El Compuesto A es metilamida de ácido 4-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-2-metil-pirimidina-5-carboxílico (compuesto 1c)					

20

Procedimiento de fabricación:

**[0149]**

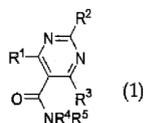
25

- Paso 1: Mezclar los artículos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.  
 Paso 2: Añadir los artículos 4 y 5 para mezclarlos durante 3 minutos  
 Paso 3: Se envasa dentro de cápsulas adecuadas

30

## REVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de pirimidina carboxamida de fórmula



5

en donde

- 10 R1 es 3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenilo;  
 R2 se selecciona entre los grupos carboxi, ciano, hidroxilo, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxi (amino) alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo;  
 15 R3 es hidrido, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, deuteroalquilo o haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;  
 R4 es hidrido, hidroxilo, alquilo, deuteroalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, deuteroalcoxi, ariloxi; y  
 R5 se selecciona de entre los hidrido, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxi (amino) alquilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo.

20

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

- 25 R2 es alquilo, alcoxi, hidroxilo, aminocarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxi (amino) alquilo, alquilsulfanilo, o alquilsulfinilo;  
 R3 es hidrido, metilo, trideuterometilo, o trifluorometilo,  
 R4 es hidrido, hidroxilo, alquilo, deuteroalquilo, cianoalquilo, haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, aminoalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o ariloxi, y  
 30 R5 se selecciona de entre los grupos hidrido, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo.

30

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

- 35 R2 es alquilo, alcoxi o alquilsulfanilo;  
 R3 es hidrido o metilo;  
 R4 es hidrido, metilo, trideuterometilo, etilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoxi o etoxi, y  
 R5 es hidrido, metilo, trideuterometilo, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, ciclopropilo, fluoroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, y acilaminosulfonilo.

40

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde

- 45 R4 es hidrido, metilo, metoxi, o hidroxilo, y  
 R5 es hidrido, metilo, trideuterometilo etilo, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo.

45

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, seleccionado del grupo que consiste en:

50

metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2-metil-pirimidina-5-carboxílico;  
 etilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2-metil-pirimidina-5-carboxílico;  
 metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;  
 metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2,6-dimetil-pirimidina-5-carboxílico;  
 55 metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2-metiltio-pirimidina-5-carboxílico; y  
 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -N-hidroxilo-N, 2-dimetil-pirimidina-5-carboxamida

55

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto es metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) 2-metil-pirimidina 5-carboxílico

60

7. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 5 metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2-metil-pirimidina-5-carboxílico;  
etilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2-metil-pirimidina-5-carboxílico;  
metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2-metox-pirimidina-5-carboxílico;  
metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -2,6-dimetil-pirimidina-5-carboxílico; y  
10 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) -N-hidroxi-N, 2-dimetil-pirimidina-5-carboxamida.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde el compuesto es metilamida de ácido 4- (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)- 2-metil-pirimidina-5-carboxílico.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el  
15 compuesto está presente en forma micronizada conjuntamente con un vehículo inerte.
11. El compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su utilización como un medicamento.