



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

00-1821

21. EXPEDIENTE No.

00-1821

"SULFONAMIDAS HETEROCICLICAS NOVEDOSAS".

4. TITULO

6. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/18

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASLE, SUIZA

74. APODERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

4 ENE. 2000

202037
202090

12

Check- job			
n.º Radicación	0-1821	Fecha de presentación	14-EN-2000
n.º Prioridad	EP 99100784.0	Fecha de Prioridad	18-01-1999
Palabras clave			
primidex sulfonamino; fenoxi-primidex primidex etc.			
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
COD 409/12	COD 405/14	ABIK 31/505	
COD 239/69			
DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
EP 1149091			
WO 0042035			
BASES DE DATOS CONSULTADAS			
Espacenet	Banpat	no opera	
Epoline	USPTO		
INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS			
Oficina	Fecha	Reiv. afectadas	
European Patent Office			
ANTERIORIDADES ENCONTRADAS			
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas	
EP 0713875	novedad	ver examen	
WO 9619459	nov. f. nivel	11	
LITERATURA NO PATENTES			
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas	



00 1821

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.** una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) **JOSE ANTONIO LLORED A**

País de Domicilio **Suiza**

Departamento o Estado

Dirección **124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basle, Suiza**

Ciudad **Basle** Teléfono **061 688 11 11**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLORED A**

Dirección y Domicilio **Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia**

Ciudad Teléfono **326 42 70**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) **Volker Breu; Philippe Coassolo; Rolf Huber; Werner Neidhart; Henri Ramuz; Sébastien Roux y Hans Peter Wessel.**

Identificación

Dirección

Ciudad **Alemania.** Teléfono **061 688 11 11**

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **"SULFONAMIDAS HETEROCICLICAS NOVEDOSAS"**

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

(33) EPO (32) Fecha **18-01-99** (31) No. Solicitud **99100784.0**

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

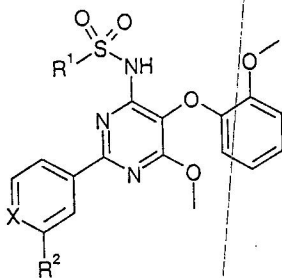
18 JUL. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de la fórmula (I)



donde R^1 , R^2 y X tienen el significado que se ha dado en la descripción, son inhibidores de receptores de endotelina y pueden por lo tanto, usarse para el tratamiento de trastornos que están asociados con el tono vascular anormal y la disfunción endotelial.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 15.256 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000.00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

ESTADO DE CUENTA
NOMBRE: [illegible]
CÓDIGO: [illegible]
FECHA: [illegible]
MONTOS: [illegible]
DEBE: [illegible]
HABER: [illegible]

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 70,024
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 1999

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
SE LLOREDA CARACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00024-9	966385	21/12/1999	6,130,000.00

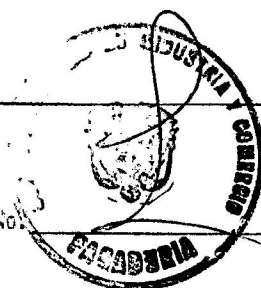
***** CONCEPTO *****

N. IDENTIFICACION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
	TOTAL :	553,000.00

QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

VALOR DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 918
FECHA : ENERO 6 DE 2000

***** CONSIGN

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	960329	06/01/2000	4,272,060.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONTENIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50000-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
		TOTAL :	55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE:



RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

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

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de lo cual se han solicitado la correspondiente patente (Solicitud No. 98100784.0), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

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

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

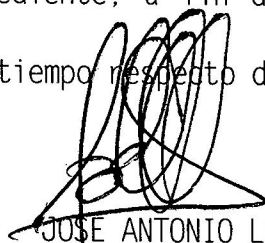
- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el **"Trato de la nación más favorecida"** para los países Miembros del mismo.

- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

15

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



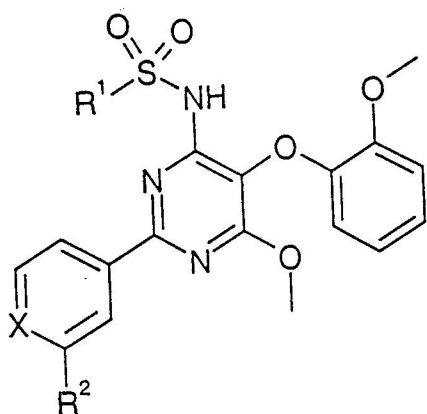
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

Resumen Objeto y Finalidad de la Invención

Los compuestos de la fórmula (I)

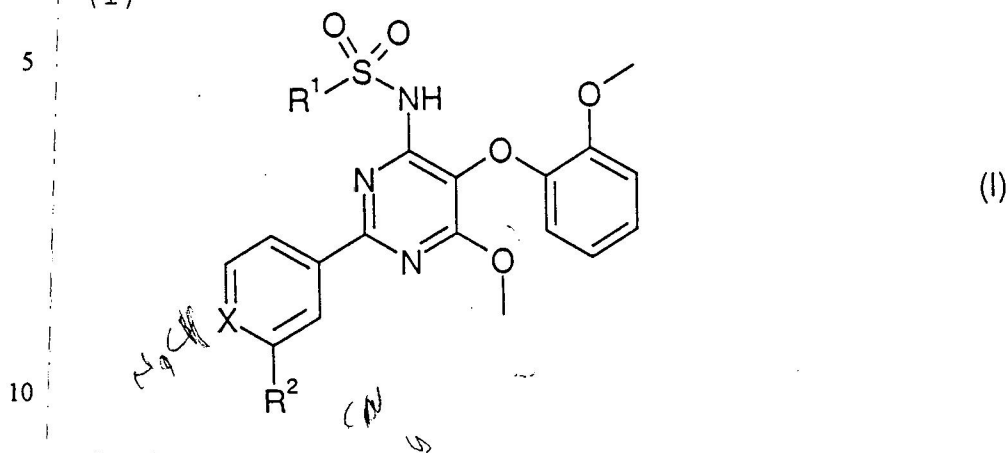


(I)

donde R¹, R² y X tienen el significado que se ha dado en la descripción, son inhibidores de receptores de endotelina y pueden por lo tanto, usarse para el tratamiento de trastornos que están asociados con el tono vascular anormal y la disfunción endotelial.

La presente invención se refiere a sulfonamidas heterocíclicas y su uso como medicamentos. Concretamente, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula

(I)



donde

R^1 es piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, ti-
azolinilo u oxazolilo, sustituido opcionalmente con
halógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo-inferior o
15 alqueno inferior;

R^2 es R^{21} , $-Y-R^{22}$ o heterociclilo, donde heterociclilo
puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido,
independientemente, con hidroxi, alqueno inferior, amino,
alcanoilamino inferior, alcoxycarbonilamino inferior,
20 alquilo inferior o hidroxi-alquilo-inferior;

R^{21} es ciano, hidroxi-alquilo-inferior, carboxi,
 $-C(O)NR^aR^b$, $-(CH_2)_{1-4}NHR^c$, $-(CH_2)_{1-4}NHC(O)NH(CH_2)_{0-3}CH_3$, amidino,
hidroxiamidino, alcoxycarbonilo inferior o hidroxi-alcoxi-
carbonilo-inferior;

25 R^{22} es hidrógeno, alcanoilo inferior, carboxialquilo-
inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilo-
inferior-alquilo-inferior, carbamoíl-alquilo-inferior, di-
alquilcarbamoilo-inferior-alquilo-inferior, alilo, alquilo

inferior o hidroxialquilo-inferior;

R^a es hidrógeno o alquilo inferior, sustituido opcionalmente con hidroxialcoxi inferior;

R^b es hidrógeno o alquilo inferior;

5 R^c es hidrógeno, acetilo o alquilsulfonilo inferior;

X es -CH- o -N-; e

Y es -O-, -NH-;

y las sales y los ésteres derivados farmacéuticamente aceptables.

10 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15 Además la presente invención se refiere al uso de dichos compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos que están asociados con el tono vascular anormal y la disfunción endotelial.

20 La presente invención también se refiere a los procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

25 Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de trastornos que están asociados con el tono vascular anormal y la disfunción endotelial, el cual método comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) a un ser humano o a un animal.

Las sulfonamidas de la presente invención son inhibi-

doras de los receptores de endotelina. Así pues éstas se pueden usar para el tratamiento de trastornos que están asociados con el tono vascular anormal y la disfunción endotelial.

5 Las EP 0713875 y EP 0799209 revelan compuestos de sulfonamida como inhibidores de receptores de endotelina. Sin embargo, los compuestos de la presente invención tienen una gran potencia antagónica in vitro y muestran inesperadamente niveles elevados en plasma tras la administración
10 oral, lo cual resulta en una gran eficacia in vivo tras la administración oral.

A menos que se indique de otra manera, las siguientes definiciones se muestran para ilustrar y definir el significado y alcance de varios términos utilizados para describir esta invención.
15

En esta especificación el término "inferior" se usa para denominar un radical de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada
20 o lineal de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a
25 siete átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. El término se ejemplifica por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término "alquenilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior que contiene uno o más enlaces dobles en la cadena de alquileo.

El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo -O-R', donde R' es un alquilo inferior.

El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH.

El término "formilamino" se refiere a un grupo formilo unido en un radical imino, por ejemplo -NHC(O)H.

El término "alcanoilo inferior" se refiere al grupo -C(O)R', donde R' es hidrógeno o alquilo inferior.

El término "alcanoilamino inferior" se refiere a un grupo alcanilo inferior unido a un radical imino.

El término "carboxialquilo-inferior" se refiere al grupo -R'-C(O)OH, donde R' es un alquilo inferior.

El término "alcoxycarbonilo inferior" se refiere al grupo -C(O)-R', donde R' es un alcoxi inferior.

El término "alcoxycarbonilo-inferior-alquilo-inferior" se refiere al grupo -R'-C(O)-R'', donde R' es un alquilo inferior y R'' es un alcoxi inferior.

El término "carbamoil-alquilo-inferior" se refiere al grupo -R'-C(O)NH₂, donde R' es un alquilo inferior.

El término "di-alquilcarbamoilo-inferior-alquilo-inferior" se refiere al grupo -R'-C(O)N(R'')R''', donde R', R'' y R''' denota cada uno un grupo alquilo inferior seleccionado independientemente.

El término "acetilo" se refiere al grupo -COCH₃.

El término "acetilamino" se refiere al grupo -NHCOCH₃.

El término "alquilsulfonilo inferior" se refiere al

grupo $-SO_2-R'$, donde R' es alquilo inferior.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical carbocíclico de 5 ó 6 miembros monovalente, no saturado o aromático, preferiblemente aromático que presenta al menos un heteroátomo, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o sulfuro, o una combinación de ellos. Ejemplos de dichos residuos heterociclicos son pirimidinilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo y tiazolilo.

El término "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo, siendo el cloro el preferido.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, los cuales no son tóxicos para los organismos vivos. Además incluyen sales con bases inorgánicas u orgánicas como sales de álcali tipo sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tipo sales de calcio y de magnesio, sales de N-metil-D-glutamina y sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares.

Más concretamente, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) anteriormente presentada, donde

R^1 es piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiazolinilo u oxazolilo, sustituido opcionalmente con

halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alqueno inferior. En R^1 el término "alquilo inferior" significa preferiblemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo o *t*-butilo, más preferiblemente metilo, isopropilo o *t*-butilo, siendo los más preferidos metilo o isopropilo. El término "hidroxialquilo inferior" significa preferiblemente hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo o $-C(CH_3)_2OH$, más preferiblemente hidroximetilo o $-C(CH_3)_2OH$. El término "alqueno inferior" significa preferiblemente vinilo, 1-propeno, alilo, isopropeno, 1-butenilo, 2-butenilo o 3-butenilo, más preferiblemente isopropeno.

Los residuos R^1 preferidos son piridilo o tiazolilo, sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alqueno inferior. Más preferidos son piridilo o tiazolilo, sustituidos opcionalmente con alquilo inferior, por ejemplo metilo o isopropilo, o alqueno inferior, por ejemplo isopropeno. Los más preferidos son 5-metilpiridin-2-il, 5-isopropilpiridin-2-il, 5-isopropenilpiridin-2-il y 5-metil-tiazol-2-il.

R^2 es R^{21} , $-Y-R^{22}$ o heterociclilo, donde heterociclilo puede ser opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, con hidroxilo, alqueno inferior, amino, alcanoilamino inferior, alcóxicarbonilamino inferior, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior. En las definiciones de los sustituyentes de los residuos de heterociclilo en R^2 el término "alqueno inferior" significa preferiblemente vinilo, 1-propeno, alilo, 1-butenilo, 2-

butenilo o 3-butenilo, más preferiblemente alilo. El término "alcanoiloamino inferior" significa preferiblemente formilamino, acetilamino o propionilamino, más preferiblemente formilamino o acetilamino. El término "alcoxycarbonilamino inferior" significa preferiblemente metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propoxycarbonilamino, i-propoxycarbonilamino, n-butoxycarbonilamino, i-butoxycarbonilamino o t-butoxycarbonilamino, más preferiblemente t-butoxycarbonilamino. El término "alquilo inferior" significa preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo, más preferiblemente metilo, etilo o isopropilo, siendo metilo el más preferido. El término "hidroxi-alquilo-inferior" significa preferiblemente hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo, más preferiblemente hidroximetilo.

Los residuos de heterociclilo preferidos en R² son 2-pirimidinilo, 2-imidazolilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 2-oxazolilo y 2-tiazolilo, más preferidos son 2-pirimidinilo, 2-imidazolilo y [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, siendo [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo el más preferido. Estos residuos de heterociclilo en R² pueden ser opcionalmente mono-, di- o trisustituidos, independientemente, con alquilo inferior, hidroxi-alquilo-inferior, alquenilo inferior, alcoxycarbonilamino inferior, alcanoiloamino inferior, hidroxi o amino, preferiblemente con alquilo inferior, por ejemplo metilo, isopropenilo, t-butoxycarbonilamino, formilamino, acetilamino, hidroxi, amino o hidroximetiló, más preferiblemente con alquilo inferior, por ejemplo metilo o

hidroxi. El residuo más preferido en R^2 es [1,2,4]oxadiazol-3-il, sustituido opcionalmente con hidroxi o alquilo inferior, por ejemplo metilo.

R^{21} es ciano, hidroxi-alquilo-inferior, carboxi, $-C(O)-NR^aR^b$, $-(CH_2)_{1-4}NHR^c$, $-(CH_2)_{1-4}NHC(O)NH(CH_2)_{0-3}CH_3$, amidino, hidroxiamidino, alcoxicarbonilo inferior o alcoxicarbonilo hidroxi-inferior. En R^{21} el término "hidroxi-alquilo-inferior" significa preferiblemente hidroximetilo, 1-hidroxietilo o 2-hidroxietilo, más preferiblemente hidroximetilo. El término $-(CH_2)_{1-4}NHC(O)NH(CH_2)_{0-3}CH_3$ significa preferiblemente $-CH_2NHC(O)NHCH_2CH_3$. El término "alcoxicarbonilo inferior" significa preferiblemente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, *i*-propoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *s*-butoxycarbonilo o *t*-butoxycarbonilo, más preferiblemente metoxycarbonilo o etoxycarbonilo. El término "alcoxicarbonilo hidroxi-inferior" significa preferiblemente 2-hidroxietoxycarbonilo y 3-hidroxipropiloxycarbonilo, preferiblemente 2-hidroxietoxycarbonilo.

Los substituyentes R^{21} preferidos son ciano, hidroxi-alquilo-inferior, por ejemplo hidroximetilo, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, por ejemplo metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-CH_2NHR^c$, amidino, hidroxiamidino o $-CH_2NHC(O)NHCH_2CH_3$, donde R^a , R^b y R^c tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1. Los más preferidos son ciano, carboxi, carbamoilo, alcoxicarbonilo inferior, por ejemplo metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, acetilaminometilo, metilsulfonilaminometilo o hidroxi-alquilo-inferior, por ejemplo hidroximetilo.

R^{22} es hidrógeno, alcanóilo inferior, carboxialquilo-inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilo-inferior-alquilo-inferior, alquilo carbamoil-inferior, dialquylcarbamoilo-inferior-alquilo-inferior, alilo, alquilo inferior o hidroxialquilo-inferior. En R^{22} el término "alcanoílo inferior" significa preferiblemente acetilo, propionilo o butirilo, más preferiblemente acetilo. El término "carboxialquilo-inferior" significa preferiblemente carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo o carboxibutilo, más preferiblemente carboximetilo. El término "alcoxycarbonilo inferior" significa preferiblemente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, *i*-propoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *s*-butoxycarbonilo o *t*-butoxycarbonilo, más preferiblemente, *n*-propoxycarbonilo, *i*-propoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *s*-butoxycarbonilo o *t*-butoxycarbonilo, siendo *t*-butoxycarbonilo el más preferido.

El término "alcoxycarbonilo-inferior-alquilo-inferior" significa preferiblemente metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo o etoxycarboniletilo, más preferiblemente metoxycarbonilmetilo o etoxycarbonilmetilo. El término "alquilo carbamoil-inferior" significa preferiblemente carbamoilmetilo, carbamoiletilo o carbamoilpropilo, más preferiblemente carbamoilmetilo. El término "dialquylcarbamoilo-inferior-alquilo-inferior" significa preferiblemente dimetilcarbamoilmetilo, etil-metilcarbamoilmetilo, dimetilcarbamoiletilo, etilmetilcarbamoiletilo o dietilcarbamoilmetilo, más preferiblemente dimetilcarbamoilmetilo. El término "alquilo inferior" significa

preferiblemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo o *t*-butilo, más preferiblemente metilo o etilo, siendo metilo el más preferido. El término "hidroxi-alquilo-inferior" significa preferiblemente hidroxietilo o
5 hidroxipropilo, más preferiblemente hidroxietilo.

Los sustituyentes R^{22} preferidos son hidrógeno, alquilo inferior, carboximetilo, alcóxicarbonilo-inferior-alquilo-inferior, por ejemplo metoxycarbonilmetilo o etoxycarbonilmetilo, carbamoilmetilo, dimetilcarbamoilmetilo,
10 acetilo o hidroxialquilo-inferior, por ejemplo hidroxietilo. Los más preferidos son hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo metilo, alcóxicarbonilo-inferior-alquilo-inferior, por ejemplo metoxycarbonilmetilo o etoxycarbonilmetilo, o hidroxialquilo-inferior, por ejemplo hidrox-
15 ietilo.

Las realizaciones preferidas de R^2 son los sustituyentes R^{21} e $-Y-R^{22}$.

R^a es hidrógeno o alquilo inferior, sustituido opcionalmente con hidroxialcoxi inferior. En R^a el término
20 "alquilo inferior" significa preferiblemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo o *t*-butilo, más preferiblemente metilo o etilo, siendo metilo el más preferido. El término "alcoxi inferior" significa preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi o butoxi, siendo metoxi el
25 más preferido.

Los sustituyentes R^a preferidos son hidrógeno, metilo, etilo, hidroxietilo o metoxietilo, siendo hidrógeno o metilo los más preferidos.

R^b es hidrógeno o alquilo inferior. En R^b el término "alquilo inferior" significa preferiblemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo o *t*-butilo, más preferiblemente metilo o etilo, siendo metilo el más preferido.

Los substituyentes R^b preferidos son hidrógeno, metilo y etilo, más preferidos son hidrógeno y metilo, siendo hidrógeno el más preferido.

R^c es hidrógeno, acetilo o alquilsulfonilo inferior. En R^c el término "alquilsulfonilo inferior" significa preferiblemente metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo o butilsulfonilo, más preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo, siendo metilsulfonilo el más preferido.

Los substituyentes R^c preferidos son acetilo o metilsulfonilo, siendo acetilo el más preferido.

X es -CH- ó -N-. En un aspecto preferido, el substituyente X es -N-. En otro aspecto preferido, el substituyente X es -CH-.

Y es -O- ó -NH-. En un aspecto preferido, el substituyente Y es -O-.

Los compuestos preferidos particularmente de la fórmula (I) son:

ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster metílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

éster etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

N-hidroxi-4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-[2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(metanosulfonilamino-metil)piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-[2-metanosulfonilaminometil)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-[2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida y

ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

10 éster etílico del ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,

ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

15 N-{4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil}-acetamida,

ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

25 éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-

etoxi)-piridin-4-il]6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

amida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

N-hidroxi-4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamidina,

ácido acético 3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenil éster,

éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico y

éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

Compuestos más preferidos particularmente de la fórmula (I) son:

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster metílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

éster etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

amida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-[2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida y

éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

Los compuestos más preferidos de la fórmula (I) son:

ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

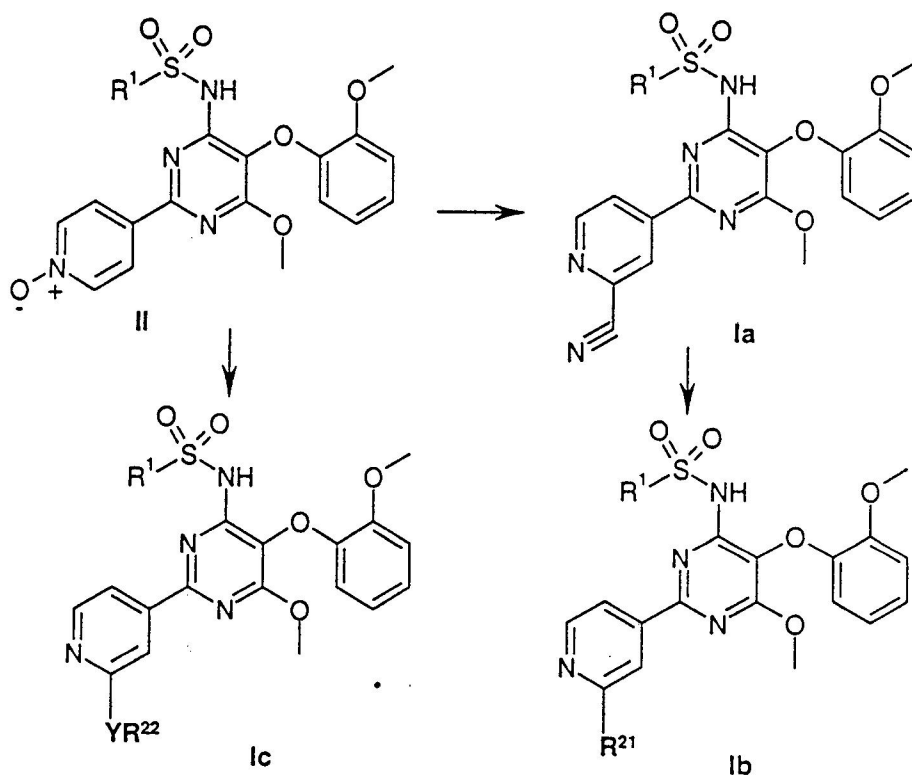
ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos:

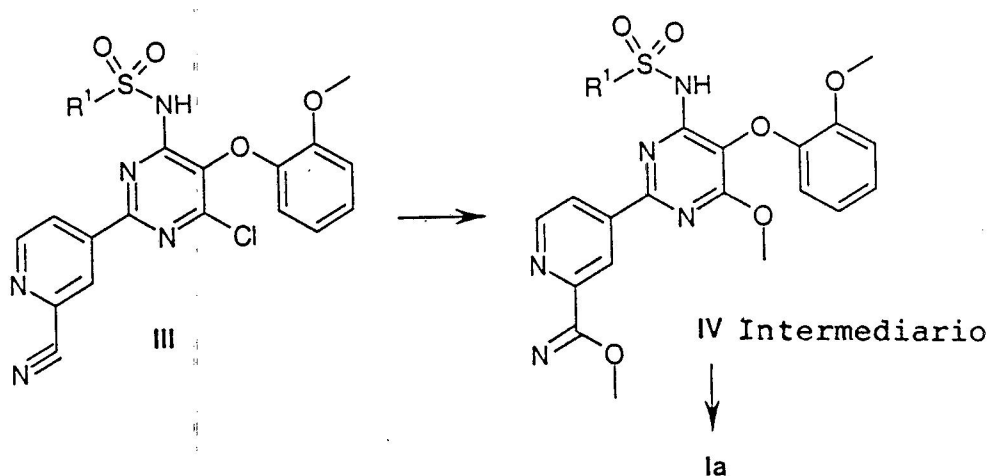
a) Para los compuestos con X=-N- en la fórmula general (I), mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (II)-según el esquema 1- con cianuro de trialquilsililo y trialquilamina para dar un compuesto de la fórmula general (Ia).

Esquema 1



Por otra parte, los compuestos de la fórmula general (Ia) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (III)-según el esquema 1a- mediante el tratamiento con metilato de sodio en MeOH para dar los correspondientes intermediarios iminoéter de la fórmula (IV), que a su vez se pueden convertir en compuestos de la fórmula (Ia) mediante el tratamiento con una base tal como NaH.

Esquema 1a



El grupo ciano en los compuestos de la fórmula general (Ia) se pueden convertir en un grupo carbamoilo mediante el tratamiento con hidróxido sódico acuoso, el cual a su vez se puede convertir en carboxi mediante hidrólisis con un ácido diluido acuoso. Por otra parte, el grupo ciano se puede convertir en alcoximino con alcóxido de sodio, el cual a su vez puede reaccionar en condiciones acídicas acuosas en presencia de un alcohol apropiado para dar alcoxycarbonilo o, en condiciones básicas acuosas, para dar carboxi. Por otra parte, metoxycarbonilo y carboxi se

pueden obtener directamente a partir del intermediario de la fórmula (IV) descrito anteriormente.

Hidroxí alcoxycarbonilo-inferior o alcoxycarbonilo o un alcoxycarbonilo con un grupo funcional específico como se ha definido anteriormente, se pueden obtener también a partir de carboxi y un alcohol correspondiente por activación con un reactivo de acoplamiento adecuado tal como benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (BOP) y una base adecuada tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o con un agente de esterificación tal como 3-alquil-1-p-toliltriaquina o por conversión previa del grupo carboxilo en ácido clorhídrico y tratamiento posterior con un alcohol. También se pueden obtener a partir de carboxi mediante la reacción con un haluro de alquilo sustituido correspondientemente en presencia de una base tal como carbonato potásico o 1,1,3,3-tetrametilguanidina con, por ejemplo, DMF como solvente.

Alcoxycarbonilo se puede reducir con un hidruro metálico tal como LiAlH_4 o NaBH_4 en presencia de CaCl_2 para dar hidroximetilo.

El grupo carboxilo se puede transformar en un grupo de la fórmula general (Ib), donde $\text{R}^{21} = -\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ mediante la reacción con una amina de la fórmula NHR^aR^b y un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCCI) o BOP. El grupo carboxilo también se puede convertir por una reorganización de Hofman o Schmidt en compuestos de la fórmula general (Ic) con $-\text{Y}-\text{R}^{22} = -\text{NH}-\text{R}^{22}$, con R^{22} tal y como se ha definido anteriormente y el cual se puede ob-

tener a partir de amino ($-Y-R^{22}=-NH_2$) de una manera conocida por sí misma.

Además, el grupo carboxilo se puede transformar a su homólogo más próximo por una secuencia general de síntesis de Arndt-Eistert, que puede dar compuestos con R^{21} =hidroxi-
alquilo-inferior tras la interconversión de grupos funcionales mencionada anteriormente.

El grupo ciano de la fórmula (Ia) se puede reducir con gas hidrógeno y un catalizador de metal de transición apropiado tal como paladio para dar, tras acetilación o tratamiento con cloruro de alquilsulfonilo, compuestos de la fórmula (Ic), donde $R^{21}=-CH_2NHR^c$. Homólogos mayores con $R^{21}=-(CH)_{2-4}NHR^c$ se pueden obtener a partir de hidroxi-
alquilo-inferior, citado anteriormente, mediante la interconversión de grupos funcionales conocida por sí misma.

Además, el grupo ciano se puede convertir en hidroxiamidino o amidino mediante el tratamiento con hidroxilamina o amoníaco, respectivamente, en condiciones estándar.

Los compuestos donde R^2 en la fórmula general (I) significa heterociclilo se pueden obtener:

(i) A partir de hidroxiamidino citado anteriormente mediante cierre del anillo con una unidad de carbono 1 apropiada como fosgeno o un sustituto de fosgeno, por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol, ácido acético o ácido fórmico y/o sus formas activadas correspondientes, como anhídrido acético, para dar (1,2,4)-oxadiazoles sustituidos opcionalmente de modo similar a procedimientos conocidos.

(ii) A partir del amidino anterior mediante la reacción con unidades estructurales de carbono 2 adecuadas opcionalmente sustituidas tales como cloroacetona o cloroacetaldehído sustituidos opcionalmente para dar imidazoles sustituidos opcionalmente.

(iii) A partir de amidino mediante la reacción con unidades estructurales de carbono 3 adecuadamente funcionalizadas tales como éster dietílico del ácido malónico o 3-(dimetilamino)-acriloina o malonaldehído bis(dimetil acetal) para dar pirimidina sustituida de un modo conocido por sí mismo.

(iv) A partir de ciano o metoximino mediante la condensación con unidades estructurales de carbono 2 adecuadamente funcionalizadas, como hidroxiacetona o 1-mercapto-2-propanona sustituidas opcionalmente, para dar oxazoles y tiazoles sustituidos opcionalmente o alternativamente a partir de carbamoilo o tiocarbamoilo y unidades estructurales de carbono 2 apropiado sustituido opcionalmente, tales como cloroacetona o cloroacetaldehído sustituidos opcionalmente, de modo análogo a los métodos estándares.

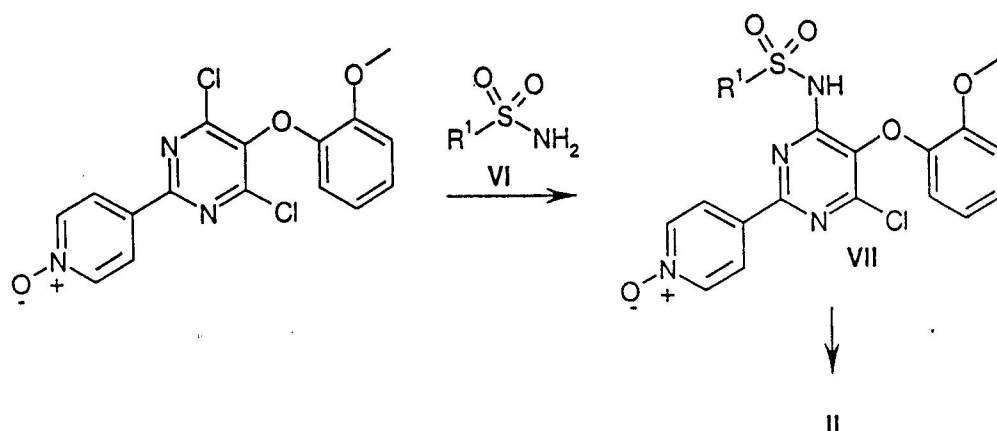
Los compuestos donde R^2 en la fórmula general (I) significa un heterociclo insaturado como oxazolina o imidazolina sustituida opcionalmente se pueden preparar a partir de ciano o alcoximino mediante la condensación con etanolamina o etilendiamina sustituida opcionalmente de modo análogo a métodos descritos en Tetrahedron Lett. 34(40) 6395 (1993).

Los compuestos de la fórmula general (Ic), con Y=-O-, se pueden obtener a partir de compuestos de la fórmula (II) mediante la reacción con un alcohol con un grupo funcional correspondiente, con cloruro de tosilo como reactivo, en presencia de una base como trietil amina y a temperatura elevada, de modo análogo a un método descrito en Zh.Org.Khim., Vol 28, 430 (1991). Los grupos funcionales comprendidos en la porción alcohol se pueden transformar posteriormente de una manera conocida por sí misma.

Los materiales de partida utilizados, en tanto que no son conocidos o su preparación está descrita de aquí en adelante, se pueden preparar de modo análogo a procesos conocidos o procesos descritos más adelante en los ejemplos y resumidos en el esquema 2.

El intermediario central de la fórmula general (II) se puede sintetizar a partir de 4-[4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-1-óxido (descrito en la PE 0 799 209)- de acuerdo con el esquema 2- mediante la reacción con una sulfonamida apropiada de la fórmula general (VI) en un solvente adecuado como DMSO o DMF a temperatura ambiente o a temperatura elevada en presencia de una base adecuada como carbonato potásico, para dar los derivados de cloro de la fórmula general (VII).

Esquema 2

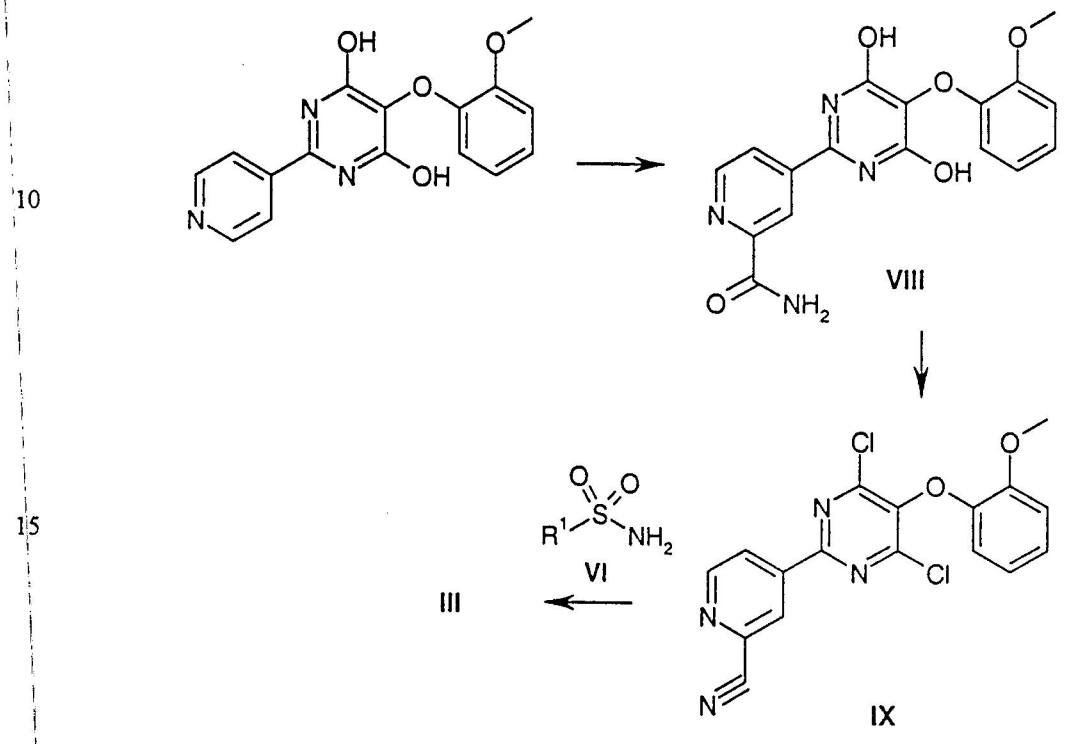


Las sulfonamidas correspondientes se pueden aplicar en dicha reacción en forma de sales de sodio o potasio prefor-
 15 madas. Los compuestos de la fórmula general (VII) también se pueden transformar mediante el tratamiento con metanol para dar un intermediario de la fórmula (II).

El intermediario central de la fórmula general (III) se puede preparar a partir de 5-(2-Metoxi-fenoxi)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4,6-diol (PE 0 799 209) mediante la
 20 introducción de carbamoilo -de acuerdo con el esquema 2a- en reacción con formamida y un agente oxidante, por ejemplo peróxido de hidrógeno, en una solución ácida acuosa, por ejemplo una solución de ácido sulfónico, en presencia de 15
 25 a 40 mol% de sales de hierro (II) en relación al compuesto de piridina anteriormente mencionado para dar un compuesto de la fórmula (VIII). Este compuesto también se puede convertir en un compuesto de la fórmula (IX) mediante

tratamiento con un agente halogenante y que elimina el agua como POCl₃, PCl₅ o SOCl₂. La introducción de la porción sulfonamida de la fórmula genera (VI) se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente.

5 Esquema 2a

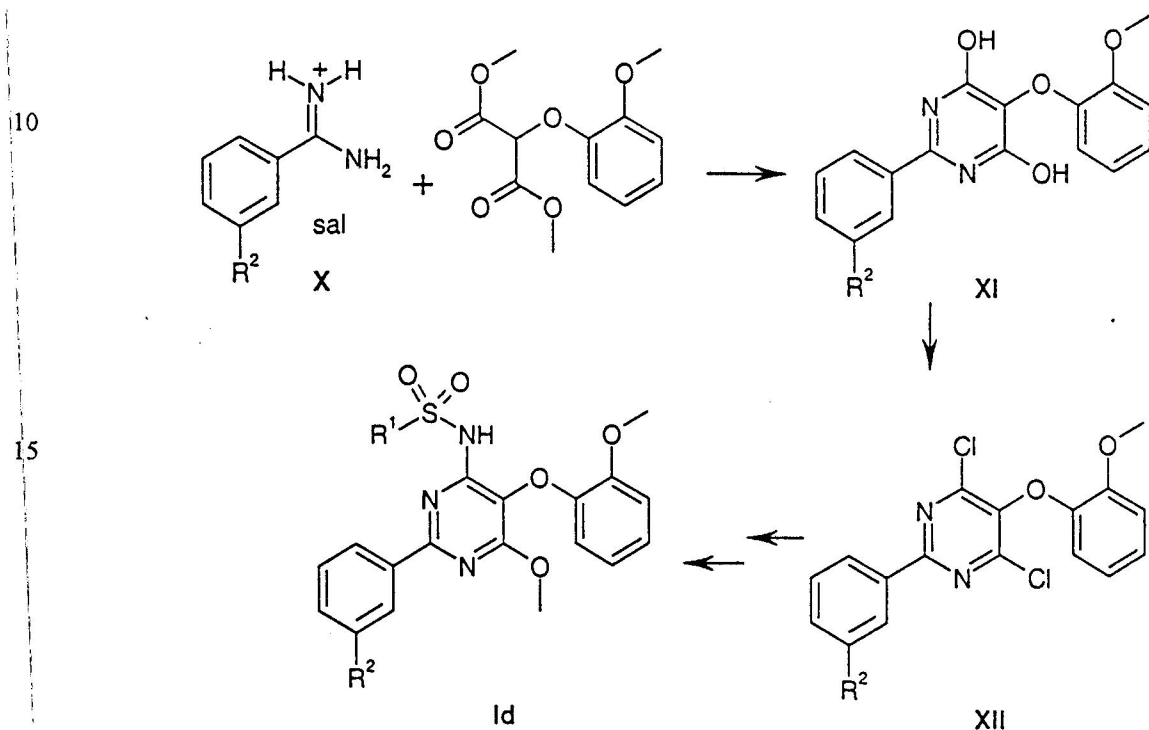


Las sulfonamidas heterocíclicas de la fórmula general (VI) son conocidas en la literatura, se preparan de modo análogo a procedimientos establecidos y/o se pueden derivar de los derivados de mercapto correspondientes de modo análogo a una secuencia de reacción conocida que comprende la oxidación con Cl₂ en un medio acuoso ácido, como HCl acuoso diluido, para dar los cloruros de sulfonilo correspondientes que se pueden transformar con amonio líquido o

hidróxido de amonio acuoso en las sulfonamidas. Las sales correspondientes de sodio o de potasio se pueden obtener mediante el tratamiento con alcóxido sódico o potásico en un alcohol apropiado como metanol.

- 5 b) Los compuestos de la fórmula (I) con $X=-CH-$ se pueden preparar como se resume en el esquema 3:

Esquema 3



Según el esquema 3, la preparación se puede llevar a cabo de modo análogo a los procedimientos establecidos de síntesis de pirimidina. Ésta comprende:

- 25 (i) Reacción de benzamidas de la fórmula general (X) con grupos protectores o funcionales apropiados, como sus sales inorgánicas (como bromuro, cloruro o tetrafluoroborato) con dietil o dimetil (2-metoxifenoxi)-malonato para dar dihidroxipirimidinas de la fórmula

general (XI).

(ii) Conversión al derivado de dicloro con un reactivo clorinante como POCl_3 , PCl_5 o SOCl_2 o con una mezcla de ellos, opcionalmente en presencia de una base apropiada como trietilamina, para dar compuestos de la fórmula general (XII).

(iii) Transformaciones posteriores de modo análogo a los pasos sintéticos resumidos en el esquema 2 para dar compuestos de la fórmula general (Id).

Los compuestos de la fórmula general (Id) donde R^2 es igual a R^{21} o heterociclilo se pueden derivar de los derivados de ciano correspondientes de la fórmula general (XII) ($\text{R}^2 = -\text{CN}$) por conversiones del grupo funcional tal y como se ha descrito en la parte a).

Los compuestos de la fórmula general (Id) donde R^2 es igual a $-\text{Y}-\text{R}^{22}$ se pueden obtener a partir de compuestos de la fórmula general (Id) donde R^2 es igual a $-\text{Y}-\text{H}$ mediante alquilación con haluros de alquilo con grupos funcionales correspondientes en presencia de una base como hidruro sódico, en un solvente adecuado como DMF o DMSO a temperatura ambiente.

Los grupos funcionales incorporados en la porción R^{22} de estos compuestos se pueden transformar por procedimientos estándares, como se muestra a continuación:

(i) Alcoxycarbonilo-inferior-alquilo-inferior -como R^{22} - en carboxialquilo-inferior, mediante saponificación.

(ii) Alcoxycarbonilo-inferior-alquilo-inferior -como

R²²- en hidroxialquilo-inferior, mediante la reducción con un agente reductor como borohidruro de sodio en presencia de cloruro de calcio o hidruro de aluminio litio.

5 (iii) Carboxialquilo-inferior -como R²²- en di-alquil-carbamoilo-inferior-alquilo-inferior mediante el acoplamiento con una amina sustituida y un reactivo de acoplamiento adecuado como DCCI o BOP.

Los compuestos con R²=-Y-R²² y R²²=alcanoilo inferior se
10 preparan a partir de hidroxilo o amino -como R²- y un ácido carboxílico correspondiente, con un reactivo de acoplamiento como BOP o DCCI.

Los derivados con R²²=alcoxycarbonilo inferior se pueden preparar a partir de hidroxilo o amino -como R²- y un
15 cloruro de alquilisocianato o de alcoxycarbonilo.

Por otra parte, el residuo -Y-R²² se puede implementar ya sea solo o en forma protegida en la fórmula (X).

Preparación de los materiales de partida:

Las sales de benzamidina con grupos funcionales requeridas de la fórmula general (X), con los sustituyentes
20 hidroxilo o amino incorporados -como R²- protegidos adecuadamente como bencilo o alilo o t-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo, se pueden obtener:

(i) A partir de las correspondiente arilcarboxamidas
25 conocidas, de modo análogo a un método descrito por Weintraub, J.Org.Chem., 33, 1679 (1968), comprendiendo el tratamiento con fluoroborato de trietiloxonio para dar las sales de fluoroborato de benzimidato y la sub-

secuente reacción con un exceso de amonio para dar las benzamidinas correspondientes como sales de tetrafluoroborato de la fórmula general (X).

5 (ii) A partir de benzonitrilos sustituidos por la reacción de Pinner para dar halógenos de benzimidato y el tratamiento posterior con amonio para dar compuestos de la fórmula (X) como sales de halógeno (cloruro o bromuro).

10 La actividad inhibitoria de los compuestos de la fórmula (I) sobre los receptores de endotelina, se puede demostrar usando los procedimientos del test descritos a continuación:

15 I. Inhibición de la unión de endotelina a receptores ET_A humanos recombinantes expresados en células de insectos infectadas por Baculovirus

Un cDNA que codifica para receptores ET_A humanos de placenta humana se clonó (M. Adachi, Y.-Y. Yang, Y. Furui-
chi and C. Miyamoto, BBRC 180, 1265-1272) y se expresó en el sistema célula de insecto-Baculovirus. Las células de
20 insecto infectadas por Baculovirus provenientes de un fermentador de 23 l se centrifugaron (3000 x g, 15 minutos, 4 °C) 60 horas después de producirse la infección, se resuspendieron en tampón Tris (5 mM, pH 7,4, MgCl₂ 1 mM) y de nuevo se centrifugaron. Tras una resuspensión y centrifuga-
25 ción adicionales, las células se resuspendieron en 800 ml del mismo tampón y se liofilizaron a -120°C. Las células se rompieron cuando la suspensión en esta mezcla con tampón hipotónico se descongeló. Tras un reiterado ciclo de lio-

5

10

15

20

25

[illegible]

3J-

II. Inhibición de la unión de endotelina en receptores ET_A humanos recombinantes expresados en células CHO

Cultivo celular. Células CHO, expresando el receptor ET_A humano recombinante se hicieron crecer en Medio Alfa Esencial Mínimo (Laboratorios Gibco, Paisley, Scotland) suplementado con metotrexato 0,1 µM, suero de ternera fetal dializada 5%, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina.

Los ensayos de unión con células unidas intactas se llevaron a cabo en 500 µl de medio Dulbecco's Eagle (DMEM) que contenía 2 mg/ml de albúmina de suero bovino y Hepes 25 mM. Tras la incubación (2 h, 22°C) en presencia de ET-1 [¹²⁵I] y concentraciones crecientes de varios antagonistas, las células se lavaron exhaustivamente y finalmente se solubilizaron en SDS (p/v) 1%, NaOH 0,5 M y EDTA 100 mM. Cada ensayo se realizó tres veces en triplicados y se observó unión no específica en presenciade ET-1 no marcado 100 nM. La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica. Los valores de IC₅₀ se determinaron tras realizar la transformación logit/log de los datos de unión.

Tabla 2

Compuesto del ejemplo	1	2	7	19	21	23	29	30	36	55
CI ₅₀ [nM]	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10

III. Inhibición de contracción inducidas por endotelina en anillos de aorta de rata aislados

anillos con una longitud de 5mm se cortaron de la aorta del tórax de ratas adultas Wistar-Kyoto. El endotelio se eliminó frotando ligeramente la superficie interna. Cada anillo se sumergió a 37 °C en 10 ml de solución de Krebs-Henseleit en un baño aislado, mientras se gaseaba con O₂ al 95% y CO₂ al 5%. Los anillos se estiraron hasta alcanzar una pre-tensión de 3 g. Tras la incubación durante 10 minutos con el compuesto del test o vehículo, se añadieron dosis crecientes de endotelin-1. La actividad del compuesto del test se determinó por el cambio observado hacia la derecha de la curva de dosis-actividad de endotelin-1 en presencia de diferentes concentraciones de antagonista. Este cambio hacia la derecha (o "relación dosis", DR) corresponde al cociente entre los valores de EC₅₀ de endotelin-1 en presencia y en ausencia de antagonista, con el valor de EC₅₀ denotando la concentración de endotelina requerida para una contracción de la mitad del valor máximo.

El valor de pA₂ correspondiente, que es una medida de la actividad del compuesto del test, se calculó usando un programa informático de acuerdo con la siguiente ecuación de la "relación dosis" DR para cada curva individual dosis-actividad.

$$pA_2 = \log (DR-1) - \log (\text{antagonista-concentración})$$

La EC₅₀ de endotelina en ausencia de compuestos del test es 0,3 nM.

Los valores de pA₂ obtenidos con compuestos de la fór-

mula (I) se muestran en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto del ejemplo	1	2	7	19	21	23	29	30	36	55
CI ₅₀ [nM]	≥8,2	≥8,2	≥8,2	≥8,2	≥8,2	≥8,2	≥8,2	≥8,2	≥8,2	≥8,2

5 IV. Farmacocinéticas de los antagonistas del receptor de endotelina

Las farmacocinéticas de los antagonistas de receptor de endotelina sintetizados recientemente se determinaron en ratas Wistar. Los compuestos del test se disolvieron en DMSO a una concentración de 5mg/mL y se administraron oralmente por gavage a una dosis de 1 mL/kg de peso corporal correspondiente a 5 mg/kg de peso corporal. Cada compuesto del test se administró a dos ratas. Las muestras de sangre se recogieron del seno retro-orbital a 1 y 5 h tras la dosificación en una rata, y tras 3 y 7 h en la otra rata. Adicionalmente se recogió una muestra de sangre a las 24 h de ambas ratas por punción en el corazón. La sangre se recogió en EDTA-NaF. El plasma se obtuvo por centrifugación a 2000 g a +4°C durante 15 min. Las muestras de plasma se ensayaron para el material relacionado con el fármaco activo mediante un bioensayo, basado en la unión competitiva de los compuestos ensayados y ¹²⁵I ET-1 en los receptores ET_A recombinantes. La cuantificación de las muestras de plasma se llevó a cabo mediante la comparación con una curva de calibración construida a partir del plasma de rata control con concentraciones conocidas de los compuestos del test.

Los descubrimientos seleccionados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 4

5

Compuesto ejemplo a ensayar	Concentración máxima en plasma de rata (ng/mL)	Área bajo la curva de concentración de plasma tiempo (ng.h/mL)
7	$\geq 1'500$	$\geq 10'000$
22	$\geq 1'500$	$\geq 10'000$
19	$\geq 1'500$	$\geq 10'000$
52	$\geq 1'500$	$\geq 10'000$
35	$\geq 1'500$	$\geq 10'000$
42	$\geq 1'500$	$\geq 10'000$

En base a su capacidad inhibitoria de la unión de endotelina endógena, los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de trastornos que están asociados con el tono vascular anormal y la disfunción endotelial.

Por lo tanto, el campo de aplicación de los compuestos de la fórmula (I) serían insuficiencia cardíaca (aguda y crónica), hipertensión sistémica y pulmonar, síndrome coronario isquémico agudo, angina de pecho, insuficiencia renal (aguda y crónica), trasplante de órgano (por ejemplo hígado, corazón, riñón), nefrotoxicidad por ciclosporina, enfermedad vasoespástica (hemorragia subaracnoidea pero además choque hemorrágico y no hemorrágico, síndrome de

Raynaud), enfermedad oclusiva arterial periférica, prevención de reestenosis tras angioplastia por stent o balón, choque séptico o insuficiencia múltiple de órganos como ocurre en cuidados intensivos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ulcus gástrico y duodenal, cirrosis hepática, pancreatitis (aguda y crónica), enfermedad intestinal inflamatoria, fibrosis, aterosclerosis, obesidad, glaucoma, adenoma prostático, migraña, disfunción eréctil, adyuvante a la terapia de cáncer así como otros trastornos asociados con actividades de la endotelina.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden también administrar en combinación con fármacos antihipertensivos, antiarrítmicos, antianginosos, antitrombóticos y agentes que reducen los lípidos así como antioxidantes.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) en esta invención pueden derivarse a grupos funcionales para proporcionar derivados de profármacos que sean capaces de reconvertirse en los compuestos parentales in vivo. Ejemplo de dichos profármacos incluyen los derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como éster acetoximetílico, éster acetoxietílico, éster alquilcarboniloximetílico inferior, éster alcóxicarboniloxietílico inferior, éster cicloalquiloxicarboniloximetílico, éster cicloalquiloxicarboniloxietílico, éster alquilcarbonilmetílico inferior, éster alquilcarboniloetílico inferior, éster benzoilmetílico, éster benzoiletílico, éster hidroxialquilcarbonilmetílico inferior, éster hidroxialquilcarboniletílico inferior, éster 5-

metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico, éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-iletílico, éster metoximetílico, éster metiltiometílico, éster pivaloiloximetílico y similares. Ésteres de profármacos preferibles son por ejemplo éster 1-
5 acetoxi-etílico, éster 2,2-dimetil-propioniloxi-metílico, éster 1-etoxicarboniloxi-etílico, éster 1-ciclohexiloxi-carboniloxi-etílico, éster 2-oxo-propílico, éster 3,3-dimetil-2-oxo-butílico, éster 2-oxo-2-fenil-etílico, éster 4-metil-2-oxo-pentílico, éster 3-hidroxí-2-oxo-propílico y
10 éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico. Por ejemplo, profármacos preferibles de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico incluyen éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piri-
15 din-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, éster 2,2dimetil-propioniloximetílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metilpiridin-2-sulfo-nilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, éster 1-etoxicarbo-
niloxi-etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-
20 (5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-piri-midin-2-il]-piridin-2-carboxílico, éster 1-ciclohexiloxicarboniloxi-etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, éster 2-oxo-propílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-
25 6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, éster 3,3-dimetil-2-oxo-butílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridina2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, éster

2-oxo-2-fenil-etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, éster 4-metil-2-oxopentílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, éster 3-hidroxi-2-oxopropílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, y similares; el profármaco más preferido es éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

Adicionalmente, cualquiera de los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales de la fórmula general (I) in vivo, se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contengan un compuesto de la fórmula (I) también son un objeto de la presente invención, así como un proceso para la elaboración de dichos medicamentos, cuyo proceso comprende producir uno o más compuestos de la fórmula (I) y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar

oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración también se puede llevar a cabo rectalmente, por ejemplo usando supositorios; localmente o percutaneamente, por ejemplo usando pomadas, cremas, geles o soluciones; o parenteralmente, por ejemplo por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intratecal o por vía transdérmica, usando por ejemplo soluciones inyectables. Además la administración se puede llevar a cabo por vía sublingüal o como preparaciones oftalmológicas o como un aerosol, por ejemplo en forma de pulverizador.

Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas o cápsulas de gelatina dura o blanda los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina dura incluyen lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco o ácido esteárico o sales de los mismos.

Excipientes adecuados para su uso con cápsulas de gelatina blanda incluyen por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos o líquidos, etc.; según la naturaleza de los ingredientes activos podría darse el caso de no necesitarse excipientes para las cápsulas de gelatina blandas.

Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes que se podrían usar incluyen por ejemplo agua, po-

lloles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa.

Para las soluciones inyectables, los excipientes que se podrían usar incluyen por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales.

5 Para los supositorios y la aplicación local o percutánea, los excipientes que se podrían usar incluyen por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-sólidos o líquidos.

10 Las composiciones farmacéuticas también pueden contener agentes preservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, dulcificantes, colorantes, aromatizantes, sales para la variación de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Como se ha mencionado anteriormente,
15 te, también pueden contener agentes terapéuticamente valiosos.

Es un prerrequisito que todos los adyuvantes usados en la elaboración de las preparaciones no sean tóxicos.

La administración intravenosa, intramuscular u oral es
20 una forma preferida de uso. La forma de uso más preferida es la administración oral. Las dosis en las que se administran los compuestos de la fórmula (I) en cantidades efectivas depende de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y los requerimientos del paciente y el modo
25 de aplicación. En general se considerarán las dosis de alrededor de 0,01-10 mg/kg peso corporal por día.

Los siguientes Ejemplos ilustrarán las realizaciones preferidas de la presente invención, pero no pretenden li-

mitar el alcance de la invención. De las abreviaciones utilizadas en ellos, DMSO significa dimetilsulfóxido, DMF significa dimetilformamida, THF significa tetrahidrofurano, EtOAc denota acetato etílico, TLC significa cromatografía en capa fina, RT significa temperatura ambiente, HPLC significa cromatografía líquida de alta resolución, ISP significa espectrometría de masas de pulverización iónica-modo positivo, ISN significa Espectrometría de masas de pulverización iónica-modo negativo, EI significa Espectrometría de masas de impacto electrónico, p.f. significa punto de fusión y M significa masa molecular.

Ejemplo 1

a) 1,46 g de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida se disolvieron en dioxano (25 ml) por calentamiento suave y seguidamente se añadió etanol (50 ml) seguido por ciclohexadieno (6 g) y paladio en charcoal, 10 %, (1,46 g). La solución se sometió a reflujo durante 20 h, el catalizador se eliminó por filtración y la solución se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido cristalino de color amarillo que precipitó se recogió, se lavó con éter y se secó al vacío para dar el deseado ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como cristales blancos. Espectro de masa de ISP, m/e 495,2 (M+1 calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_6S_1$: 495). El punto de fusión es 211 °-216 °C.

Preparación del material de partida:

b) A una solución de 13,7 g de 3-hidroxibenzamida y

25,6 de bromuro de bencilo en acetona (400 ml) se añadieron 25,6 g de carbonato potásico a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas, tras este tiempo la reacción se completó según el análisis de TLC
 5 (CH₂Cl₂/MeOH: 20/1). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc y agua, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo cristalino obtenido se suspendió en *n*-hexano (200 ml), los cristales se filtraron por
 10 succión y se secaron al vacío para dar 3-benciloxibenzamida como un sólido cristalino de color blanco, p.f. 136 °-140 °C.

c) Bajo una atmósfera de argón, 11,36 g de 3-benciloxibenzamidina se suspendieron en CH₂Cl₂ (200 ml) y
 15 9,5 g de fluoroborato de trietiloxonio en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadieron gota a gota en hielo. La mezcla de reacción se agitó entonces 20 h a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción según el análisis de TLC (CH₂Cl₂/MeOH: 15/1). El sólido formado se filtró, se lavó con éter para
 20 dar el deseado etil *m*-benciloxibenzimidato tetrafluoroborato como cristales de color blanco, p.f. 152 °- 154 °, que se usó sin más purificaciones en el siguiente paso.

d) Una suspensión de 8,57 g de etil *m*-benciloxibenzimidato tetrafluoroborato en etanol (120 ml) se enfrió hasta -70 °C y entonces se trató con amoníaco líquido
 25 (100 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 69 h hasta que la reacción se completó (análisis de TLC). El solvente se eliminó al vacío

para dar el deseado m-benciloxibenzamidina tetrafluoroborato como un sólido blanco, p.f. 125 °-127 °C, que se encontró esencialmente puro y que se usó sin más purificaciones en el paso siguiente.

5 e) 6,3 g de dimetil (2-metoxifenoxi)malonato se añadieron gota a gota durante 5 minutos bajo una atmósfera de argón a una solución de 1,72 g de sodio en metanol (150 ml) a 5 °C. La agitación se continuó durante 30 minutos (5 °C), entonces 7,85 g de m-benciloxi-benzamidina tetrafluoroborato
10 en metanol (50 ml) se añadieron durante 5 minutos a 5 °C y la mezcla se agitó durante 20 h posteriores a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se particionó entre agua y EtOAc (cada uno 50 ml). La fase acuosa fría se acidificó gota a gota con HCl concentrado,
15 el precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para dar el deseado 2-(3-benciloxi-fenil)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4,6-diol como un sólido de color blanco, p.f. 192 °- 195 °C.

Se obtuvo un producto adicional lavando la fase EtOAc
20 con HCl 3N, secando la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y eliminando posteriormente el solvente al vacío.

f) A una suspensión de 4,16 g de 2-(3-benciloxi-fenil)-5-(2--metoxi-fenoxi)-pirimidin-4,6-diol en POCl₃ (18,2 ml) se añadieron a temperatura ambiente 4,58 g de PCl₅
25 seguido por 5,1 ml de N-etildisopropilamina y 3,31 g de cloruro de tetraetilamonio. La mezcla se calentó entonces a reflujo durante 30 h. La mezcla de color marrón oscuro se enfrió hasta temperatura ambiente, se dejó en hielo y se

extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua, se trató con charcoal y se secó sobre Mg_2SO_4 . El solvente se eliminó al vacío, el residuo se aplicó a un columna de sílice gel corta (120 g) con éter como eluyente. La combinación de las fracciones purificadas y la concentración al vacío dieron el deseado 2-(3-benciloxi-fenil)-4,6-dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidina como un sólido cristalino de color marroón claro, p.f. 127 °-132 °C.

g) 4,53 g de 2-(3-benciloxi-fenil)-4,6-dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidina y 4,2 g de sal potásica de 5-metilpiridil-2-sulfonamida (preparación descrita en EP 713'875 y Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, 2223-2228) se disolvieron en DMSO (120 ml) y la solución se dejó en agitación durante 12h a temperatura ambiente. Entonces se repartió entre EtOAc y HCl 1N, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo sólido se trituroó con éter y se filtró por succión para dar ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amida como cristales de color marrón claro, p.f. 176 °-180 °C.

h) A una solución de 0,92 g de sodio en MeOH (75 ml) se añadieron 2,35 g de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amida a temperatura ambiente y la mezcla entonces se sometió a reflujo durante 20 h hasta que se completó la reacción (de acuerdo con el análisis de TLC). La mezcla entonces se dejó en HCl 1N frío y el producto se ex-

trajo en EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo sólido se trituró con éter y se filtró por succión para dar ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amida como cristales de color blanco, p.f. 180°- 183°C.

Ejemplo 2

0,41 g de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amida, producto del ejemplo 1, se disolvió en DMF (30 ml) y se trató con NaH (0,061 g de una suspensión en aceite de NaH al 65%) en hielo. La mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente, se trató gota a gota con 0,11 g de cloroacetato metílico y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h hasta que la reacción se completó, según el análisis de TLC (CH₂Cl₂/EtOAc: 4/1). La mezcla se particionó entre solución salina y EtOAc, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de gel de sílice (eluída con Me₂Cl₂/EtOAc: 7/1). La combinación de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron éster metílico del ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético como un sólido cristalina de color amarillo claro. Espectro de masa ISP, m/e 567.2 (M+1 calculado para C₂₇H₂₆N₄O₈S: 567).

49

Ejemplo 3

De modo análogo al ejemplo 2, a partir de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida y acetato cloroetílico se obtuvo éster etílico del ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético como un sólido blanco. Espectro de masa ESP, m/e 581,1 (M+1 calculado para $C_{28}H_{28}N_4O_8S$: 581).

10 Ejemplo 4

De modo análogo al ejemplo 2, a partir de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida y 2-cloroacetamida se obtuvo 2-{3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acetamida como un sólido blanco. Espectro de masa ESP, m/e 552,1 (M+1 calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_7S$: 552).

Ejemplo 5

De modo análogo al ejemplo 2, a partir de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida se obtuvo 2-{3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-N,N-dimetil-acetamida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 580,1 (M+1 calculado para $C_{28}H_{29}N_5O_7S$: 580).

Ejemplo 6

85 mg de éster metílico del ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético, producto del ejemplo 2, se
5 disolvió en MeOH (30ml), se trató a temperatura ambiente con NaOH 1N (0.9 ml) y la solución se agitó durante 1 h hasta que se completó la transformación según el análisis de TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 3:1). La mezcla de reacción se particionó entre HCl 1N y CH_2Cl_2 , la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4
10 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo tras su trituración con éter dió el deseado ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metilpiridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético como un sólido de color blanco. Espectro de masa, m/e 551 (M-1 calculado para
15 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 551).

Ejemplo 7

70 mg de éster metílico del ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético, producto del ejemplo 2, se
20 disolvió en una mezcla de EtOH/TF (cada uno de 3 ml) bajo calentamiento suave y posteriormente se trató con 27,4 mg de CaCl_2 y 18,7 mg de NaBH_4 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h hasta que a dicho tiempo el material de partida se
25 consumió según el análisis de TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 3/1). La mezcla se particionó entre ácido cítrico al 10% y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromato-

grafía de gel de sílice (eluido con $\text{Me}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 3/1). La combinación de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[3-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-

5 pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 539,3 (M+1 calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$: 539).

Ejemplo 8

49,5 mg de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-
10 hidroxi-fenilo)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 1, se disolvió en acetonitrilo (3 ml), se trató a temperatura ambiente posteriormente con 25.8 mg de n-etildisopropilamina, 53 mg de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio
15 y, 0,5 h después, con 72 mg de ácido acético. La mezcla se agitó durante 12 h, se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de gel de sílice (eluido con $\text{Me}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 8/1). La
20 combinación de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron ácido acético 3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metilpiridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenilo éster como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 537,2 (M+1 calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$: 537).

Ejemplo 9

25 a) Una solución de 0,35 g de ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida se disolvió en CH_2Cl_2 (40 ml),

se enfrió hasta 0°C y se trató gota a gota con 4.8 ml de una solución 1M de TiCl_4 en CH_2Cl_2 . La solución de color naranja se agitó a 0°C durante 0,5 h hasta que el material de partida se agotó según el análisis de TLC ($\text{Me}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 4/1). La solución de reacción se dejó entonces en hielo, el producto se extrajo en Me_2Cl_2 , la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó con éter/hexane para dar ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido cristalino de color blanco. Espectro de masa ESN, m/e 499,1 (M-1 calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$: 499).

Preparación del material de partida:

b) 2,23 g de 5-metilen-tiazolidin-2-tiona (preparación descrita en: Liebigs Ann. Chem., 1985, 58-64) se disolvió en HCl acuoso al 36% (150 ml), se enfrió hasta -20°C y se hizo burbujear Cl_2 a través de la solución durante 0,5 h mientras se mantenía su temperatura por debajo de -20°C. Entonces se añadió éter (400 ml enfriados a -15°C) y tras la agitación durante 5 minutos las capas se separaron. La capa orgánica se trató con NH_3 líquido (200 ml) y la mezcla se dejó calentando suavemente a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío para dar amida del ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico como un sólido de color blanco. Espectro de masa EI, m/e 178 (M calculado para $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: 178).

La sal de potasio correspondiente se preparó a partir de sulfonamida en tratamiento con *t*-butilato potásico en

MeOH.

c) De modo análogo al ejemplo 1g), a partir de la sal potásica de la amida del ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico y 2-(3-benciloxi-fenil)-4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidine, producto del ejemplo 1f), se obtuvo ácido 5-metiltiazol-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-cloro-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 593 (M-1 calculado para $C_{28}H_{23}ClN_4O_5S_2$: 593).

d) De modo análogo al ejemplo 1h), mediante el tratamiento de ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenilo)-6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)pirimidin-4-il]-amida con $NaOCH_3$ en MeOH se obtuvo ácido 5-metilotiazol-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ESP, m/e 591,1 (M+1 calculado para $C_{29}H_{26}N_4O_6S_2$: 591)

Ejemplo 10

De modo análogo al ejemplo 2, a partir de ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-(3hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 9, y cloroacetato de metilo e obtuvo éster metílico del ácido {3-[4Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-tiazol-2-sulfonilamino)pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 571 (M-1 calculado para $C_{25}H_{24}N_4O_8S_2$: 571).

Ejemplo 11

De modo análogo al ejemplo 6, por saponificación de

éster metílico del ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-tiazol-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético, producto del ejemplo 10, con NaOH acuosa 1N en MeOH se obtuvo ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6(5-metil-tiazol-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 557 (M-1 calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_6S_2$: 557)

Ejemplo 12

De modo análogo al ejemplo 7, por reducción de éster metílico del ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-6-(5-metil-tiazol-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético, producto del ejemplo 10, con NaBH/CaCl₂ se obtuvo ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 543,1 (M-1 calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_7S_2$: 543).

Ejemplo 13

a) De modo análogo al ejemplo 1a), por escisión con éter bencílico bajo condiciones de transferencia de hidrógeno de ácido 5-hidroximetil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida con ciclohexadieno y paladio en charcoal se obtuvo ácido 5-hidroximetil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 509,2 (M-1 calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_7S$: 509).

Preparación del material de partida:

b) 5,1 g de 5-metilpiridil-2-sulfonamida en agua (100

ml), se trataron con 60 ml of NaOH 1N y 9.48 g de KMnO_4 y la mezcla se sometió a reflujo durante 2.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se filtró. el filtrado se lavó con AcOEt, el pH de la capa de agua se
5 ajusto a pH=1 con KHSO_4 , se añadió NaCl y el producto se extrajo en AcOEt. La capa orgánica se secó sobre NaSO_4 y el solvente se eliminó al vacío para dar el deseado 5-carboxipiridil-2-sulfonamida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 201,1 (M-1 calculado para
10 $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 201).

c) A una solución de 2.02 g de 5-carboxipiridil-2-sulfonamida en THF (100 ml) se añadieron 1.49 g de 3-metil-1-p-toliltriazeno y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que el material de partida se agotó según el
15 análisis de TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 30/1). La solución de reacción se concentró al vacío, el sólido cristalino precipitado se trituró con éter, se filtró por succión y se secó al vacío para dar 5-metoxycarbocarbonilpiridilo-2-sulfonamida como un sólido cristalino de color blanco. Espectro de masa ISN,
20 m/e 215,2 (M-1 calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 215).

d) 0.4 g de 5-metoxycarbocarbonilpiridilo-2-sulfonamida in THF (20 ml) se añadieron gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 en una mezcla THF/éter (cada uno de 10 ml) a -10°C . La mezcla se agitó 10 minutos a temperatura
25 ambiente, se enfrió hasta -5°C . La reacción entonces se paró por la adición de EtOAc (5 ml) seguido por ácido cítrico acuoso al 10% (20 ml). el producto se extrajo en éter que se secó y dió tras la evaporación del solvente 5-

56
hidroximetil-piridil-2-sulfonamida. Espectro de masa ISN, m/e 187,1 (M-1 calculado para $C_6H_8N_2O_3S$: 218). Se usó en la reacción posterior sin más purificaciones.

e) De modo análogo al ejemplo 1a), a partir de 5-
5 hidroximetil-piridil-2-sulfonamida y 2-(3-benciloxi-fenil)-4,6-dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)pirimidine, producto del ejemplo 1f), se obtuvo ácido 5-hidroximetilpiridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido amorfo de
10 color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 603 (M-1 calculado para $C_{30}H_{25}ClN_4O_6S$: 603).

f) De modo análogo al ejemplo 1h), por tratamiento de ácido 5-hidroximetilpiridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-cloro-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-amida con
15 $NaOCH_3$ en MeOH se obtuvo ácido 5-hidroximetil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 599 (M-1 calculado para $C_{31}H_{28}N_4O_7S$: 599).

20 Ejemplo 14

a) De modo análogo al ejemplo 1a), por escisión con éter bencílico bajo condiciones de transferencia de hidrógeno de ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico [2(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-
25 fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida con ciclohexadieno y paladio en charcoal se obtuvo ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de

color blanco. Espectro de masa ESP, m/e 539,3 (M+1 calculado para: $C_{26}H_{26}N_4O_7S$ 539).

Preparación del material de partida:

b) A una solución de sal potásica de 5-isopropilpiridin-2-sulfonamida (síntesis descrita en EP 0 799 209) en agua (10 ml) se añadieron 1,2 g de $KMnO_4$ a temperatura ambiente y la mezcla se sometió entonces a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl diluido y el producto se extrajo en AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar amida del ácido (5-(1-hidroxil-1-metil-etil))piridin-2-sulfónico como aceite de color amarillo. Espectro de masa EI, m/e 216 (M calculado para: $C_8H_{12}N_2O_3S$ 216).

El material se usó sin realizarle más purificaciones. La sal potásica correspondiente se preparó a partir de sulfonamida tratada con t-butilato potásico en MeOH.

c) De modo análogo al ejemplo lg), a partir de sal potásica de amida del ácido 5-(1-hidroxil-1-metil-etil)piridin-2-sulfónico y 2-(3-Benciloxi-fenilo)-4,6dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidina, producto del ejemplo lf), se obtuvo ácido 5-(1-hidroxil-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxifenil)-6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 633,1 (M+1 calculado para $C_{32}H_{29}ClN_4O_6S$: 633).

d) De modo análogo al ejemplo lh), por tratamiento de ácido 5-(1-hidroxil-1-metiloetil)-piridin-2-sulfónico [2-(3-

benciloxi-fenil)-6-cloro-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-amida con NaOCH_3 en MeOH se obtuvo ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 629.1 (M+1 calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$: 629).

Ejemplo 15

a) De modo análogo al ejemplo 9a), por escisión con éter bencílico de ácido 5-isopropenilpiridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-amida con TiCl_4 en CH_2Cl_2 se obtuvo ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 519,1 (M+1 calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 519)

Preparación del material de partida:

b) Una solución of 0,1 g de amida del ácido(5-(1-hidroxi-1-metil-etil))-piridin-2-sulfónico, producto del ejemplo 14 b), in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2 ml) se sometió a reflujo durante 20 h. El solvente se eliminó entonces al vacío para dar amida del ácido 5-isopropenilpiridin-2-sulfónico como un sólido de color blanco que se obtuvo esencialmente puro. Espectro de masa EI, m/e 198 (M calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 198).

25 La sal potásica correspondiente se preparó a partir de sulfonamida por tratamiento con t-butilato potásico en MeOH.

c) De modo análogo al ejemplo 1g), a partir de sal

potásica de amida del ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico y 2-(3-benciloxi-fenil)-4,6-dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidina, producto del ejemplo if), se obtuvo ácido 5isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-cloro-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida
5 como un sólido de color blanco. Espectro de masa ESP, m/e 613,1 (M-1 calculado para $C_{32}H_{27}ClN_4O_5S$: 613+).

d) De modo análogo al ejemplo 1h), por tratamiento de ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)pirimidin-4-il]-amida con
10 $NaOCH_3$ en MeOH se obtuvo ácido 5isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(3-benciloxi-fenil)-6-metoxi-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 609,1 (M-1 calculado para
15 $C_{33}H_{30}N_4O_6S$: 609).

Ejemplo 16

De modo análogo al ejemplo 2, a partir de ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxifenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto
20 del ejemplo 15, y cloroacetato etílico se obtuvo éster etílico del ácido {3-[4-(5-isopropenilo-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 604,9 (M-1 calculado para $C_{30}H_{30}N_4O_8S$: 605).

Ejemplo 17

De modo análogo al ejemplo 6, por saponificación de éster etílico del ácido {3-[4-(5-isopropenilpiridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-

il]-fenoxi}- acético, producto del ejemplo 16, con NaOH acuosa 1N en MeOH se obtuvo ácido {3-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-fenoxi} acético como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 576,9 (M-1 calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_8S$: 577).

Ejemplo 18

De modo análogo al ejemplo 7, por reducción de éster etílico del ácido {3-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético, producto del ejemplo 16, con $NaBH_4/CaCl_2$ se obtuvo ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-[3-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 563,2 (M-1 calculado para $C_{28}H_{28}N_4O_7S$: 563).

Ejemplo 19

a) A una suspensión de 0,5 g de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [6metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida en CH_3CN (20 ml) se añadieron a temperatura ambiente 1,26 ml of trietilamina seguido por 0,9 ml of cianuro de trimetilsililo. La mezcla se sometió entonces a reflujo durante 20 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre agua, ácido acídico y EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $NaSO_4$ y el solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de gel de sílice (eluido con $Me_2Cl_2/MeOH$: 95/5). La combinación de

las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron ácido 5-metil-piridin-2sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 505,2
5 (M+1 calculado para $C_{24}H_{20}N_5O_6S$: 505).

Preparación del material de partida:

b) Una solución of 30 g de 4-[4,6-dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridina 1-óxido y 31,1 g de sal potásica de 5-metil-piridil-2-sulfonamida (preparaciones
10 descritas en EP 0 799 209) en DMSO (100 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se depositó lentamente en una mezcla de agua/Et20 (cada uno 100 ml) bajo agitación intensa, el precipitado se filtró, se suspendió en EtOAc (11) y se trató con HCl acuoso 2N
15 (37,5ml) durante 15 minutos bajo agitación intensa. El sólido cristalino se filtró por succión y se secó durante 12 h en un vacío elevado para dar ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico 6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-ilamida como cristales de color blanco,
20 p.f. 239°-240°C, cristalizados a partir de AcOEt.

c) A una solución of 1,83 g de sodio en MeOH (50 ml) se añadieron 4 g de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico 6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxipiridin-4-il)-pirimidin-4-ilamida a temperatura ambiente y la mezcla se sometió en-
25 tonces a reflujo durante 20 h hasta que se completó la reacción. La mezcla se dejó en HCl acuoso 1N frío y el producto se extrajo en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. el producto crudo

se cristalizó a partir de Et₂O/AcOEt (1:1) para dar ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida como cristales de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 496,1 (M+1 calculado para C₂₃H₂₁N₅O₆S: 496).

Ejemplo 20

0,356 g de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 19, disueltos en EtOH (5 ml) se trataron a temperatura ambiente con NaOH 2N (0,7 ml) y la solución se sometió a reflujo durante 30 minutos hasta que se completó la transformación según el análisis de TLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, el pH se ajustó a pH=1. el sólido cristalino se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío elevado para dar la deseada amida del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 521.1 (M-1 calculado para C₂₄H₂₂N₆O₆S: 521).

Ejemplo 21

1 g de amida del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 20, disueltos en una mezcla de THF/dioxano (40 ml/30 ml) se trataron a temperatura ambiente con HCl 3N (40 ml) y la solución se sometió a reflujo durante 24 h, posteriormente se añadieron THF (12 ml) y HCl 3M (12 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 24 h más hasta que se completó la transforma-

ción según el análisis de TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el producto en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , el solvente se eliminó al vacío. El sólido cristalino remanente se lavó con éter y se secó al vacío para dar ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metilpiridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en forma de sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 522 (M-1 calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: 522).

Ejemplo 22

220 mg de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, suspendido en acetonitrilo (10 ml) se trató a temperatura ambiente posteriormente con 27 mg de metanol, 100 mg de hexafluorofosfato de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) y 186 mg de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, entonces se particionó entre HCl diluido frío y EtOAc. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de gel de sílice (eluido con $\text{Me}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5). La combinación de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron éster metílico del ácido 4-[4metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en forma de sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 536,2 (M-1 calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: 536).

Ejemplo 23

De modo análogo al ejemplo 22, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6(5-metil-piridin-2-sulfonil-amino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y etanol se obtuvo éster etílico del ácido 4-[4-metoxi-5(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 550,1 (M-1 calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_7S$: 550).

Ejemplo 24

De modo análogo al ejemplo 22, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6(5-metil-piridin-2-sulfonil-amino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, e isopropanol se obtuvo éster isopropílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en forma de sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/564,2 (M-1 calculado para $C_{27}H_{27}N_5O_7S$: 564).

Ejemplo 25

De modo análogo al ejemplo 22, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y etilenglicol se obtuvo éster 2-hidroxi-etílico del ácido 4-[4metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 566,1 (M-1 calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_8S$: 566).

Ejemplo 26

70 mg de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, disuelto en DMF (5 ml) se trató a temperatura ambiente con 30 mg de 4-metilmorfolina, entonces se enfrió hasta 0°C y posteriormente se trató con 26 mg de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, entonces se trató con 10 mg de hidrocloruro de metilamina y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre HCl diluido frío y EtOAc. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. el residuo sólido se trituro con éter, se filtró y se secó en un vacío elevado para dar metilamida del ácido 4-[4metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en forma de sólido cristalino de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 535,2 (M-1 calculado para C₂₅H₂₄N₆O₆S: 535).

Ejemplo 27

De modo análogo al ejemplo 26, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y etanolamina, mientras el producto bruto se purificó por cromatografía en columna con CH₂Cl₂/MeOH (95/5) como eluyente, se obtuvo ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico (2-hidroxi-etil)amida como un sólido

de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 566,1 (M-1 calculado para $C_{26}H_{26}N_6O_7S$: 566).

Ejemplo 28

De modo análogo al ejemplo 26, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonil-amino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, e isopropilamina, mientras el producto bruto se purificó por cromatografía en columna con AcOEt como eluyente, se obtuvo isopropilamida del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 563,2 (M-1 calculado para $C_{27}H_{28}N_6O_6S$: 563).

Ejemplo 29

100 mg de éster metílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 22, se disolvió en una mezcla de EtOH/THF (cada uno de 15 ml) por calentamiento suave y posteriormente se trató con 42 mg de $CaCl_2$ y 28 mg de $NaBH_4$ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h hasta que el material de partida se agotó según el análisis de TLC. La mezcla se particionó entre HCl diluido y CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío para dar ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 508,3 (M-1 calculado para

C₂₄H₂₃N₅O₆S: 508)

Ejemplo 30

a) A una solución of 6,6 mg e ácido acético y 22,3 mg de 4-metilmorfolina en DMF (5 ml) se añadieron en hielo 22,3 g de 2-Cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5,-triazina y la solución se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadieron 60 mg de hidrocloreuro de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-aminometil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida y la agitación se continuó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre HCl diluído frío y EtOAc. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío para dar N-(4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2ilmetil}-acetamida en forma de sólido cristalino de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 549,1 (M-1 calculado para C₂₆H₂₆N⁶O₆S: 549).

Preparación del material de partida:

b) Una solución of 100 mg de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-cianopiridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 19, disuelto en MeOH (5 ml), se trató con 47,5 mg de cloruro de bencilo, 10 mg de paladio en charcoal (10%) y entonces se hidrogenó a temperatura ambiente durante horas hasta que el análisis de TLC indicó la finalización de la transformación. El catalizador se filtró, y la solución se concentró al vacío. El sólido cristalino que precipitó se recogió por

filtración, se lavó con éter y se secó en un vacío elevado para dar hidrocloreto de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-aminometil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida en forma de cristales de color amarillo claro. Espectro de masa ESP, m/e 509,3 (M+1 calculado para C₂₄H₂₄N₆O₅S: 509)

Ejemplo 31

Una solución of 70 mg de hidrocloreto de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-aminometil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 30 b), in CH₂Cl₂ (5 ml), se trató a temperatura ambiente con 50 mg de N-etildisopropilamina, 15 mg de cloruro de metanosulfonilo y entonces se sometió a reflujo durante 18 h hasta que la reacción se completó según el análisis de TLC(CH₂Cl₂/MeOH: 95/5). La mezcla se dejó en HCl diluido frío y el producto se extrajo en CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de gel de sílice (eluido con Me₂Cl₂/MeOH: 95/5). La combinación de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(metanosulfonilamino-metil)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 585 (M-1 calculado para C₂₅H₂₆N₆O₇S₂: 585).

Ejemplo 32

De modo análogo al ejemplo 31, hidrocloreto de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-aminometil-piridin-4-il)-

6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 30 b), y cloruro de etanosulfonilo, se obtuvo ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[2(etanosulfonilamino-metil)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida en forma de sólido de color marrón claro. Espectro de masa ISN, m/e 599 (M-1 calculado para $C_{26}H_{28}N_6O_7S_2$: 599).

Ejemplo 33

Una solución of 70 mg de hidrocloreuro de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-aminometil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 30 b), en tolueno (5 ml), se trató a temperatura ambiente con 26 mg de trietilamina y posteriormente con 10 mg de etilisocianato y después se sometió a reflujo durante 1 h hasta que la reacción se completó según el análisis de TLC($CH_2Cl_2/MeOH$: 95/5). La mezcla se dejó en HCl diluido frío y el producto se extrajo en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo sólido se cristalizó a partir de CH_2Cl_2/Et_2O para dar ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[(3-etil-ureido)metil]-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida en forma de cristales de color blanco. Espectro de masa ESP, m/e 580,1 (M+1 calculado para $C_{27}H_{29}N_7O_6S$: 580).

Ejemplo 34

Una suspensión de 100 mg de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-cianopiridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 19, en

dioxano (10 ml) se trató a temperatura ambiente con 0,17 ml of N-etilodiisopropilamina y posteriormente con 69 mg de hidrocioruro de hidroxilamina y se sometió a reflujo durante 12 h hasta que la reacción se completó según el análisis de TLC. La mezcla se dejó en HCl diluido frío y el producto se extrajo en AcOEt. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo sólido se cristalizó a partir de CH₂Cl₂/Et₂O para dar N-hidroxi-4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamidina en forma de cristales de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 536,2 (M-1 calculado para C₂₄H₂₃N₇O₆S: 536).

Ejemplo 35

Una solución of 108 mg de N-hidroxi-4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamidina, producto del ejemplo 34, en ácido acético (3 ml) se trató a temperatura ambiente con 0,057 ml de anhídrido acético y se sometió a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se particionó entre CH₂Cl₂ y KHCO₃ acuoso diluido, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de gel de sílice (eluido con AcOEt). La combinación de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-[2-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 560,1 (M-1 calculado para C₂₆H₂₃N₇O₆S: 560).

Ejemplo 36

170 mg de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 19 c), en etilenglicol (10 ml) se trató en hielo con 0,14 ml of trietilamina y 85 mg de cloruro de tosilo. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 h. La mezcla se particionó entre NH₄Cl al 10% y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de gel de sílice (eluido con EtOAc). La combinación de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ESP, m/e 540,3 (M+1 calculado para C₂₅H₂₅N₅O₇S: 540).

Ejemplo 37

De modo análogo al ejemplo 36, a partir de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [6metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 19 c), y metanol se obtuvo ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-piridin-4-il)pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISP, m/e 510,3 (M+1 calculado para C₂₄H₂₃N₅O₆S: 510).

Ejemplo 38

De modo análogo al ejemplo 36, a partir de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [6metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-

(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 19 c), y etanol se obtuvo ácido 5-metil-piridin-2--sulfónico [2-(2-etoxi-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)pirimidin-4-il]-amida en forma de sólido de color blanco. Espectro de masa ESP, m/e 524,2 (M+1 calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_6S$: 524).

Ejemplo 39

De modo análogo al ejemplo 36, a partir de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 19. c), y alilalcohol se obtuvo ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-aliloxi-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 534,2 (M-1 calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_6S$: 534).

Ejemplo 40

60 mg de ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-aliloxi-piridin-4-il)-6metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 39, se resuspendieron en THF (5 ml), se trataron a temperatura ambiente con 2,2 mg de tetraquis(trifnilfosfina)paladio y se agitó durante 5 minutos tras lo cual se añadieron 6,4 mg de $NaBH_4$. La mezcla se agitó durante 2 h hasta que se completó la reacción según el análisis de TLC. La mezcla de reacción se dejó en HCl diluido frío, el producto se extrajo en AcOEt. La capa orgánica se secó sobre $NaSO_4$ y el solvente se eliminó al vacío para dar ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroxipiridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-

pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 494,1 (M-1 calculado para $C_{23}H_{21}N_5O_6S$: 494)

Ejemplo 41

5 a) A una solución of 2,93 g de sal sódica de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfo-
nilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-
piridin-2-carboximídico en DMF (60 ml) se añadió en hielo
NaH (0,8 g de una suspensión de NaH al 60% en aceite). La
10 mezcla se agitó durante 1,5 h a 0°C. La mezcla se dejó en
agua, el pH se ajustó a pH=6 y el producto se extrajo en
EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre
Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se pu-
rificó en una columna de cromatografía de gel de sílice
15 (eluido con Me₂Cl₂/EtOAc: 5/1). La combinación de las frac-
ciones purificadas y la evacuación al vacío dieron ácido 5-
isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-
metoxi-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida en forma de
sólido cristalino de color amarillo claro. Espectro de masa
20 ISN, m/e 531,1 (M-1 calculado para $C_{26}H_{24}N_6O_5S$: 531).

Preparación del material de partida:

b) De modo análogo al ejemplo 1g), a partir de sal
potásica de 5-isopropilmetilpiridil-2-sulfonamida (prepara-
ción descrita en EP 713'875 y Bioorg. Med. Chem. Lett.,
25 1997, 7, 2223-2228) y 4-[4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-
pirimidin-2-il]-piridin-2-carbonitrilo se obtuvo ácido 5-
isopropil-piridin-2-sulfónico [6-cloro-2-(2-ciano-piridin-
4-il)-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida en forma de

sólido de color marrón claro de p.f. 255°-259°C.

El material de partida 4-[4,6-dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carbonitrilo se preparó a partir de 5-(2-metoxi-fenoxi)-2(piridin-4-il)-pirimidin-4,6-diol (EP 0 799 209) por la introducción de carbamoilo con formamida en agua y con H₂O₂/FeSO₄ como reactivos en una reacción de radical tipo Minisci (Minisci et al, Tetrahedron, 41, 4157. 1985) para dar amida del ácido 4-[4,6-dihidroxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido cristalino de color beige, cristalizado a partir de DMF/H₂O. El tratamiento con POCl₃ de modo análogo al ejemplo 1f) dió 4-[4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carbonitrilo como un sólido de color beige, p.f. 211°-212°C, cristalizado a partir de AcOEt/CH₂Cl₂.

c) A una solución of 2,29 g de sodio en MeOH (250 ml) se añadieron 5,37 g de ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [6-cloro-2-(2-ciano-piridin-4-il)-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida a temperatura ambiente y la mezcla se sometió entonces a reflujo durante 20 h hasta que se completó la reacción. La mezcla se dejó entonces en agua y el producto se extrajo en CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo sólido se trituroó con éter, se filtró por succión y se secó en un vacío elevado para dar sal sódica de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboximídico en forma de sólido de color marrón claro. Es-

pectro de masa ISN, m/e 563,2 (M-1 calculado para $C_{27}H_{27}N_6O_6S$: 563 para sulfonamida libre).

Ejemplo 42

De modo análogo al ejemplo 20, a partir de ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 41, por tratamiento con NaOH 2N se obtuvo amida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 549,1 (M-1 calculado para $C_{26}H_{26}N_6O_6S$: 549).

Ejemplo 43

A 0,586 g de sal sódica de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboximídico, producto del ejemplo 41 c), en metanol (10 ml) se añadió HCl 6N(3 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h hasta que la reacción se completó según el análisis de TLC (eluyente: CH_2Cl_2 /EtOAc: 4/1). La mezcla se dejó en agua y el producto se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de gel de sílice(eluido con Me_2Cl_2 /EtOAc: 4/1). La combinación de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 564,2 (M-1 calcu-

lado para $C_{27}H_{27}N_5O_7S$: 564).

Ejemplo 44

De modo análogo al ejemplo 29, por reducción de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfo-
5 nilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 43, con $NaBH_4$ en presencia de $CaCl_2$ se obtuvo ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4il]-amida como un sólido de color
10 blanco. Espectro de masa ISN, m/e 536,2 (M-1 calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_6S$: 536).

Ejemplo 45

A una solución of 56.6 mg de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-
15 metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 43, se añadieron a temperatura ambiente 0,5 ml de NaOH 1N y la solución se agitó durante 1 h hasta que la reacción se completó según el análisis de TLC. Entonces se dejó en HCl diluido frío y el producto se extrajo
20 en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo sólido se lavó con éter, se secó en un vacío elevado para dar ácido 4-[4-(5-isopropilpiridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en
25 forma de sólido cristalino de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 550,1 (M-1 calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_7S$: 550).

Ejemplo 46

De modo análogo al ejemplo 22, a partir de ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 45, y etanol, se obtuvo éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 578 (M-1 calculado para $C_{28}H_{29}N_5O_7S$: 578).

Ejemplo 47

De modo análogo al ejemplo 22, a partir de ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 45, e isopropanol se obtuvo éster isopropílico del ácido 4[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 592,1 (M-1 calculado para $C_{29}H_{31}N_5O_7S$: 592).

Ejemplo 48

De modo análogo al ejemplo 26, a partir de ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 45, e hidrocioruro de metilamina se obtuvo metilamida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 563,2 (M-1 calculado para $C_{27}H_{28}N_6O_6S$: 563).

Ejemplo 49

De modo análogo al ejemplo 26, a partir de ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 45, y etanolamina se obtuvo ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico (2-hidroxietil)-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 593,1 (M-1 calculado para $C_{28}H_{30}N_6O_6S$ 593).

Ejemplo 50

De modo análogo al ejemplo 26, a partir de ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 45, e isopropilamina se obtuvo isopropilamida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 593,2 (M+1 calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_6S$: 593).

Ejemplo 51

De modo análogo al ejemplo 26, a partir de ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 45, e hidrocloreuro de dimetilamina se obtuvo dimetilamida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 579.1 (M+1 calculado para

C₂₈H₃₀N₆O₆S: 579).

Ejemplo 52

a) De modo análogo al ejemplo 30a), a partir de hidroc
loruro del ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-
5 aminometil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-
pirimidin-4-il]-amida y de ácido acético se obtuvo N-{4-[4-
(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-
fenoxi)pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil}-acetamida en
forma de sólido cristalino de color blanco. Espectro de
10 masa ISP, m/e 579,1 (M+1 calculado para C₂₈H₃₀N₆O₆S: 579).

Preparación del material de partida:

b) De modo análogo al ejemplo 30 b), por hidrogenación
de ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-
piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-
15 amida, producto del ejemplo 41, se obtuvo hidrocioruro del
ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-aminometil-
piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-
amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de
masa ISN, m/e 535,2 (M-1 calculado para C₂₆H₂₈N₆O₅S: 535,
20 amina libre).

Ejemplo 53

De modo análogo al ejemplo 31, a partir de hidro-
cloruro del ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-
aminometil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-
25 pirimidin-4il]-amida, producto del ejemplo 52 b), y cloruro
de metanosulfonilo se obtuvo ácido 5-isopropil-piridin-2-
sulfónico [2-[2(metanosulfonilamino-metil)-piridin-4-il]-6-
metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un

sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 613,1 (M-1 calculado para $C_{27}H_{30}N_6O_7S_2$: 613).

Ejemplo 54

De modo análogo al ejemplo 33, a partir de hidroc
5 cloruro del ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2(2-aminometil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 52 b), y etili-socianato se obtuvo ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-{2-[(3-etil-ureido)metil]-piridin-4-il}-6-metoxi-5-(2-
10 metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo. Espectro de masa ISN, m/e 606 (M-1 calculado para $C_{29}H_{33}N_7O_6S$: 606).

Ejemplo 55

De modo análogo al ejemplo 34, a partir de sal sódica
15 de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboximídico, producto del ejemplo 41 c), e hidroccloruro de hidroxilamina se obtuvo N-hidroxi-4-[4-(5-isopropilpiridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-
20 fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamidina como sal cristalina de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 564,2 (M-1 calculado para $C_{26}H_{27}N_7O_6S$: 564).

Ejemplo 56

De modo análogo al ejemplo 35, a partir de N-hidroxi-
25 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamidina, producto del ejemplo 55 y anhídrido acético en ácido acético se obtuvo ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico {6-

metoxi-5-(2metoxi-fenoxi)-2-[2-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 588,2 (M-1 calculado para $C_{28}H_{27}N_7O_6S$: 588).

5 Ejemplo 57

a) De modo análogo al ejemplo 36, a partir de ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida y etilenglicol se obtuvo ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 566,2 (M-1 calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_7S$: 566).

Preparación del material de partida:

15 b) De modo análogo al ejemplo 19 b), a partir de sal potásica de 5-isopropil-piridilsulfonamida (preparación descrita en EP 0 799 209) y de 4-[4,6-dicloro-5(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-1-óxido, se obtuvo ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico 6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-ilamida como un sólido de color blanco cristalizado a partir de AcOEt. Punto de Fusión: 233-235°C.

25 c) De modo análogo al ejemplo 19 c), a partir de ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico 6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-ilamida y metóxido sódico se obtuvo ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Es-

pectro de masa ISP, m/e 524,1 (M+1 calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_6S$: 524).

Ejemplo 58

De modo análogo al ejemplo 36, a partir de ácido 5-
5 isopropil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-
fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida, pro-
ducto del ejemplo 57 c), y metanol, se obtuvo ácido 5-
isopropil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-feno-
xi)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida como un
10 sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e
536,2 (M-1 calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_6S$: 536).

Ejemplo 59

a) De modo análogo al ejemplo 19, a partir de ácido 5-
metil-tiazol-2-sulfónico [6metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-
15 oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida y cianuro de tri-
metilsililo se obtuvo ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico
ácido [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-feno-
xi)-pirimidin-4-il]-amida en forma de sólido de color
naranja claro. Espectro de masa ISN, m/e xxx,X (M-1 calcu-
20 lado para $C_{22}H_{18}N_6O_5S_2$: 509).

Preparación del material de partida:

b) De modo análogo al ejemplo 19 b, a partir de sal
potásica de amida del ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico,
producto del ejemplo 9 b), y de 4-[4,6-dicloro-5-(2metoxi-
25 fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-1-óxido se obtuvo ácido 5-
metil-tiazol-2-sulfónico [6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-
oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de
color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 504 (M-1

calculado para $C_{20}H_{16}ClN_5O_5S_2$: 504).

c) De modo análogo al ejemplo 29 c, a partir de ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida y metóxido sódico se obtuvo ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [6metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 500,1 (M-1 calculado para $C_{21}H_{19}ClN_5O_6S_2$: 500).

Ejemplo 60

De modo análogo al ejemplo 20, a partir de ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 59, por tratamiento con NaOH 2N se obtuvo amida del ácido 4-[4metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-tiazol-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en forma de sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 527 (M+1 calculado para $C_{22}H_{20}N_6O_6S_2$: 527).

Ejemplo 61

De modo análogo al ejemplo 21, a partir de amida del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-tiazol-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 60, por tratamiento con HCl 3N en THF se obtuvo ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-tiazol-2sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en forma de sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 528,2 (M-1 calculado para $C_{22}H_{19}N_5O_7S_2$: 528).

Ejemplo 62

De modo análogo al ejemplo 22, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-tiazol-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 61, por acoplamiento con MeOH y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetil-amino)-fosfonio (BOP) como reactivo se obtuvo éster metílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-tiazol-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISP, m/e 544,2 (M+1 calculado para $C_{23}H_{21}N_5O_7S_2$: 544).

Ejemplo 63

De modo análogo al ejemplo 36, a partir de ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [6metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 59 c), y etilenglicol se obtuvo ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 544,1 (M-1 calculado para $C_{23}H_{23}N_5O_7S_2$: 544).

Ejemplo 64

De modo análogo al ejemplo 36, a partir de ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [6metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 59 c), y MeOH se obtuvo ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-piridin-4-il) pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 514,1 (M-1 calculado para

85

$C_{22}H_{21}N_5O_6S_2$: 514).

Ejemplo 65

a) De modo análogo al ejemplo 19a), a partir de etano, ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-
5 metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)pirimidin-4-il]-amida y cianuro de trimetilsililo se obtuvo ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida en forma de sólido de color marrón claro. Espectro de masa ISN, m/e 529,2 (M-1
10 calculado para $C_{26}H_{22}N_6O_5S$: 529).

Preparación del material de partida:

b) De modo análogo al ejemplo 19 b), a partir de sal potásica de amida del ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico, producto del ejemplo 15 b), y de 4-[4,6-dicloro-
15 5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-1-óxido se obtuvo ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 524,3 (M-1 calculado para $C_{24}H_{20}ClN_5O_5S$: 524).

20 c) De modo análogo al ejemplo 23 c), a partir de ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida y metóxido sódico se obtuvo ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-
25 il)pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 520,2 (M-1 calculado para $C_{25}H_{23}N_5O_6S$: 520).

Ejemplo 66

a) De modo análogo al ejemplo 43, por tratamiento de sal sódica de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboximídico con HCl 2N en MeOH se obtuvo éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 562,2 (M-1 calculado para $C_{27}H_{25}N_5O_7S$: 562.

Preparación del material de partida:

b) A 0,72 g de ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(2-cianopiridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 65, in MeOH seco (20 ml) se añadieron a temperatura ambiente 3,4 ml of a) NaOMe 1M in MeOH seco y la solución se agitó at 50°C durante 5 h. Posteriormente se añadieron 1,7 ml de la solución de NaOMe anteriormente citada y el calentamiento (50°C) durante 2 h se continuó hasta que se completó la reacción según el análisis de HPLC. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido cristalino que precipitó se filtró por succión y se lavó con éter para dar cristales de color blanco de sal sódica de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboximídico. Espectro de masa ISN, m/e 561,3 (M-1 calculado para $C_{27}H_{26}N_6O_7S$: 561- para sulfonamida libre.

Ejemplo 67

0,1 g de sal sódica de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboximídico, producto del ejemplo 66 b), en MeOH (10 ml) se trataron a temperatura ambiente con 1,8 ml NaOH 1N y la solución se agitó durante 26 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añadieron otros 1,8 ml de NaOH 1N y la agitación se continuó durante 20 h hasta que la reacción se completó según el análisis de HPLC. La solución se concentró, entonces se depositó en HCl acuoso diluido, el producto se extrajo en AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El precipitado cristalino que se formó, se recogió por succión y se lavó con éter para dar ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en forma de cristales de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 548 (M-1 calculado para C₂₆H₂₃N₅O₇S: 548).

Ejemplo 68

De modo análogo al ejemplo 29, por reducción de éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 66, con NaBH₄ en presencia de CaCl₂ se obtuvo ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e

534,2 (M-1 calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_6S$: 534).

Ejemplo 69

De modo análogo al ejemplo 34, a partir de ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-
5 6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 65, e hidrocloreuro de hidroxilamina se obtuvo N-hidroxi-4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonil-amino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-
piridin-2-carboxamidina como un sólido de color amarillo
10 claro. Espectro de masa ISN, m/e 566,2 (M-1 calculado para $C_{26}H_{25}N_7O_6S$: 562).

Ejemplo 70

De modo análogo al ejemplo 35, a partir de N-hidroxi-4-[4-(5-isopropenil-piridina2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-
15 metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamidina, producto del ejemplo 69, y por tratamiento con anhídrido acético en ácido acético se obtuvo ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-[2-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-
20 il}-amida en forma de sólido de color marrón claro. Espectro de masa ISN, m/e

586,1 (M-1 calculado para $C_{28}H_{25}N_7O_6S$: 586).

Ejemplo 71

De modo análogo al ejemplo 20, a partir de ácido 5-
25 isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 65, por tratamiento con NaOH se obtuvo amida del ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridina 2-sulfo-

nilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color marrón claro. Espectro de masa ISN, m/e 547,1 (M-1 calculado para $C_{26}H_{24}N_6O_6S$: 547).

5 Ejemplo 72

De modo análogo al ejemplo 26, a partir de ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 67, e hidrocloreto de metilamina se obtuvo metilamida del ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco solid. Espectro de masa ISN, m/e 561,2 (M-1 calculado para $C_{27}H_{26}N_6O_6S$: 561).

15 Ejemplo 73

De modo análogo al ejemplo 36, a partir de ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 65 c), y etilenglicol, se obtuvo ácido 5-isopropenilpiridin-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masa ISN, m/e 564,2 (M-1 calculado para $C_{27}H_{27}N_5O_7S$: 564).

Ejemplo 74

25 a) De modo análogo al ejemplo 66 a), por tratamiento de sal sódica de éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropenilpiridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboximídico con HCl 2N

en etanol, se obtuvo éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico en forma de sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 575,9 (M-1 calculado para $C_{28}H_{27}N_5O_7S$: 576).

Preparación del material de partida:

b) De modo análogo al ejemplo 66 b), a partir de ácido 5-isopropenil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida, producto del ejemplo 65, y NaOEt en etanol seco se obtuvo sal sódica de éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboximídico en forma de sólido de color marrón claro. Espectro de masa ISN, m/e 575,1 (M-1 calculado para $C_{28}H_{28}N_6O_6S$: 575 -sulfonamida libre).

Ejemplo 75

a) De modo análogo al ejemplo 19, a partir de ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida y cianuro de trimetilsililo, se obtuvo ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida en forma de sólido de color marrón claro. Espectro de masa ISN, m/e 547,1 (M-1 calculado para $C_{26}H_{24}N_6O_6S$: 547).

Preparación del material de partida:

b) De modo análogo al ejemplo 19 b), a partir de sal potásica de amida del ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico, producto del ejemplo 14 b), y de 4-

[4,6-Dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-1-
óxido, se obtuvo ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-
2-sulfónico [6-cloro-5(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-
il)-pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color blanco.

5 Espectro de masa ISP, m/e 544,1 (M+1 calculado para $C_{24}H_{22}ClN_5O_6S$: 544).

c) De modo análogo al ejemplo 19 b), a partir de ácido
5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico [6-cloro-5-
(2-metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4il)-pirimidin-4-il]-
10 amida y metóxido sódico se obtuvo ácido 5-(1-hidroxi-1-
metil-etil)-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-metoxi--
fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amida como
un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 538,2
(M-1 calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_7S$: 538).

15 Ejemplo 76

De modo análogo al ejemplo 36, a partir de ácido 5-(1-
hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico [6-metoxi-5-(2-
metoxi-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-4-il)pirimidin-4-il]-amida,
producto del ejemplo 75 c), y etilenglicol, se obtuvo ácido
20 5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-sulfónico [2-[2-(2-
hidroxi-etoxi)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-
pirimidin-4-il]-amida como un sólido de color amarillo
claro. Espectro de masa ISN, m/e 582,4 (M-1 calculado para
 $C_{27}H_{29}N_5O_8S$: 582).

25 Ejemplo 77

A una solución of 0.52 g de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-
metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-
pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo

21, en DMF (10 ml) se añadieron a temperatura ambiente 0,23 g de 1,1,3,3-tetrametilguanidina seguido por 0,245 g de éster 1-cloroetílico de ácido acético (preparación descrita por M. Ertan et al., *Arzneim. Forsch.* 1992, Vol. 42, 70). La
5 mezcla de reacción entonces se calentó a 60 °C durante 20 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre agua helada y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y la capa orgánica se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de
10 gel de sílice (eluido con terc-butil metil éter). Las combinaciones de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dieron éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2sulfonilamino)-
pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de
15 color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 608 (M-1 calculado para C₂₈H₂₇N₅O₉S: 608).

Ejemplo 78

De modo análogo al ejemplo 77, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-
20 sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y pivalato de cloromoetilo, se obtuvo éster 2,2-dimetil-propioniloximetílico del ácido 4[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonil-
amino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido
25 de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 636 (M-1 calculado para C₃₀H₃₁N₅O₉S: 636).

Ejemplo 79

De modo análogo al ejemplo 77, a partir de ácido 4-[4-

metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y 1-cloroetil etil carbonato, se obtuvo éster 1-etoxycarboniloxi-etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 638,1 (M-1 calculado para $C_{29}H_{29}N_3O_{10}S$: 638).

Ejemplo 80

De modo análogo al ejemplo 77, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y ciclohexilo 1-cloroetilo carbonate (síntesis descrita por A. Riondel et al., Tetrahedron, 1988, Vol. 44, 1619) se obtuvo éster 1-ciclohexil-oxycarboniloxi-etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 692,1 (M-1 calculado para $C_{33}H_{35}N_5O_{10}S$: 692).

Ejemplo 81

De modo análogo al ejemplo 22, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, e hidroxiacetona se obtuvo éster 2-oxo-propílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de

masa ISP, m/e 580,1 (M+1 calculado para $C_{27}H_{25}N_5O_8S$: 580).

Ejemplo 82

De modo análogo al ejemplo 77, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y 1-cloropinacolona, se obtuvo éster 3,3-dimetil-2-oxo-butílico del ácido 4-[4metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 620,1 (M-1 calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_8S$: 620).

Ejemplo 83

El ejemplo 83 de modo análogo al ejemplo 22, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y 2-hidroxi-acetofenona, se obtuvo éster 2-oxo-2-fenilo-etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 640 (M-1 calculado para $C_{32}H_{27}N_5O_8S$: 640).

Ejemplo 84

De modo análogo al ejemplo 77, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y 1-bromo-4-metil-pentan-2-ona (síntesis descrita por Catch et al.: J. Chem. Soc. 1948, 278), se obtuvo éster 4-metil-2-oxo-pentílico del ácido 4-[4metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-

pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 620,1 (M-1 calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_8S$: 620).

Ejemplo 85

5 De modo análogo al ejemplo 22, a partir de ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonil-amino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y dihidroxiacetona, se obtuvo éster 3-hidroxi-2-oxo-propílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-
10 (5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ESP, m/e 596,1 (M+1 calculado para $C_{27}H_{25}N_5O_9S$: 596).

Ejemplo 86

De modo análogo al ejemplo 77, a partir de ácido 4-[4-
15 metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico, producto del ejemplo 21, y 4-bromo-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona (síntesis descrita por M. Alpegiani et al., Synth. Commun. 1992, Vol. 22, 1277) se obtuvo éster 5-metil-2-oxo-
20 [1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco. Espectro de masa ISN, m/e 634,3 (M-1 calculado para $C_{29}H_{25}N_5O_{10}S$: 634).

96

Ejemplo A

Comprimidos que contienen los siguientes ingredientes se pueden producir de un modo convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por comprimido</u>
Compuesto de la fórmula (I)	10,0-100,0
Lactosa	125,0
Almidón de maíz	75,0
Talco	4,0
Estearato magnésico	1,0

5

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden producir de un modo convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por cápsula</u>
Compuesto de la fórmula (I)	25,0
Lactosa	150,0
Almidón de maíz	20,0
Talco	5,0

Ejemplo C

10

Las soluciones inyectables pueden presentar la siguiente composición:

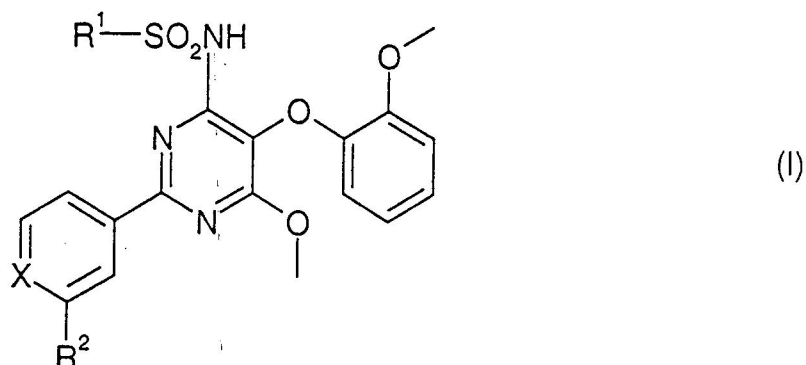
Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Agua para inyección	c.s. 1,0 ml

Ejemplo D

500 mg del compuesto de la fórmula (I) se suspenden en 3,5 ml de Migliol 812 y 0,08 g de alcohol bencílico. Con esta suspensión se rellena un recipiente que presenta una
5 válvula de dosificación. El recipiente se rellena con 5,0 g de Freón 12 bajo presión a través de la válvula. El Freón se disuelve en la mezcla de Migliol-alcohol bencílico mediante agitación. Este recipiente pulverizador contiene alrededor de 100 dosis que se pueden aplicar de modo indivi-
10 dual.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I)



donde

R^1 es piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, ti-
azolinilo u oxazolilo, sustituido opcionalmente con
halógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo-inferior o
alquenilo inferior;

R^2 es R^{21} , $-Y-R^{22}$ o heterociclilo, donde heterociclilo
puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido,
independientemente, con hidroxi, alquenilo inferior, amino,
alcanoilamino inferior, alcoxicarbonilamino inferior,
alquilo inferior o hidroxi-alquilo-inferior;

R^{21} es ciano, hidroxi-alquilo-inferior, carboxi,
 $-C(O)NR^aR^b$, $-(CH_2)_{1-4}NHR^c$, $-(CH_2)_{1-4}NHC(O)NH(CH_2)_{0-3}CH_3$, amidino,
hidroxiamidino, alcoxicarbonilo inferior o hidroxi-alcoxi-
carbonilo-inferior;

R^{22} es hidrógeno, alcanoilo inferior, carboxialquilo-
inferior, alcoxicarbonilo inferior, alcoxicarbonilo-
inferior-alquilo-inferior, carbamoíl-alquilo-inferior, di-
alquilcarbamoilo-inferior-alquilo-inferior, alilo, alquilo

inferior o hidroxialquilo-inferior;

R^a es hidrógeno o alquilo inferior, sustituido opcionalmente con hidroxialcoxi inferior;

R^b es hidrógeno o alquilo inferior;

5 R^c es hidrógeno, acetilo o alquilsulfonilo inferior;

X es $-CH-$ o $-N+$; e

Y es $-O-$, $-NH-$;

y las sales y los ésteres derivados farmacéuticamente aceptables.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es piridilo o tiazolilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo-inferior o alqueno inferior.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 15 donde R^1 es piridilo o tiazolilo, sustituido opcionalmente con alquilo inferior o alqueno inferior.

4. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^{21} es ciano, hidroxialquilo-inferior, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, $-C(O)NR^aR^b$, 20 $-CH_2NHR^c$, amidino, hidroxiamidino o $-CH_2NHC(O)NHCH_2CH_3$, y R^a , R^b y R^c tal como se define en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1-3, donde R^{21} es ciano, carboxi, carbamoilo, alcóxicarbonilo inferior, hidroxialquilo-inferior, acetilaminometilo o metilsulfonilaminometilo. 25

6. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 5 donde R^2 es R^{21} , $-Y-R^{22}$ o heterociclilo seleccionado a partir de 2-pirimidinilo, 2-imidazolilo,

[1,2,4]oxadiazol-3-il, 2-oxazolilo o 2-tiazolilo, opcional-
mente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, con
alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alqueno inferior,
alcoxicarbonilamino inferior, alcanoilamino inferior,
5 hidroxio amino.

7. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivin-
dicaciones 1-5 donde R^2 es R^{21} , $-Y-R^{22}$ o heterociclico se-
leccionado a partir de 2-pirimidinilo, 2-imidazolilo o
[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, sustituido opcionalmente con
10 alquilo inferior, isopropenilo, t-butoxicarbonilamino, for-
milamino, acetilamino, hidroxio, amino o hidroximetilo.

8. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivin-
dicaciones 1-7, donde R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior,
carboximetilo, alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,
15 carbamoilmetilo, dimetilcarbamoilmetilo, hidroxialquilo-
inferior o acetilo.

9. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivin-
dicaciones 1-7, donde R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior,
alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior o hidroxio
20 alquilo inferior.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccio-
nadao del grupo que consiste en:

ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-
piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-
25 carboxílico,

éster metílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-
fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-
il]-piridin-2-carboxílico,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

éster etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

10 N-hidroxi-4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-[2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida,

15 ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(metanosulfonilamino-metil)piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

20 ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(metanosulfonilaminometil)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-[2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida,

25 ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida y

5 ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

10 éster etílico del ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,

ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

15 N-{4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil}-acetamida,

ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

25 éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-

etoxi)-piridin-4-il]6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

amida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

N-hidroxi-4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamidina,

ácido acético 3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenil éster,

éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico y

éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster metílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

5 ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

éster etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

10 amida del ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

amida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

20 ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2[2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida y

éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

25 12. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-

carboxílico,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

10 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que adicionalmente comprende cualquiera
15 de los compuestos activos seleccionados de fármacos anti-hipertensivos, antiarrítmicos, antianginosos, antitrombóticos y agentes que reducen los lípidos así como antioxidantes.

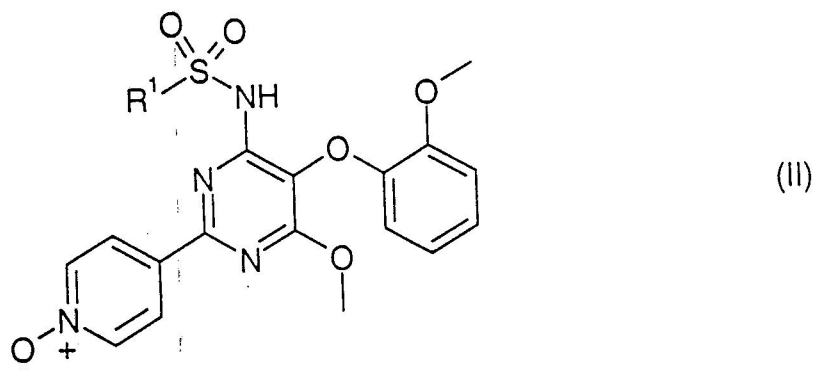
15. El uso de un compuesto como se ha definido en
20 cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la preparación de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de trastornos que están asociados con el tono vascular anormal y la disfunción endotelial.

16. Un método para el tratamiento profiláctico y/o
25 terapéutico de trastornos que están asociados con el tono vascular anormal y la disfunción endotelial, cuyo método comprende la administración de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para un ser humano o para un

animal.

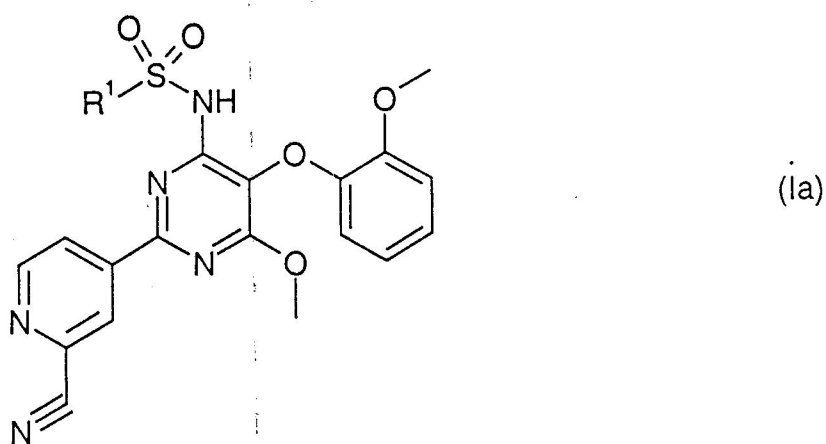
17. Un proceso para la preparación de compuestos descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, el cual proceso comprende:

- 5 a) La reacción de un compuesto de la fórmula (II)



10

15 donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, con cianuro de trialkilsililo y una trialkilamina para dar un compuesto de la fórmula (Ia)

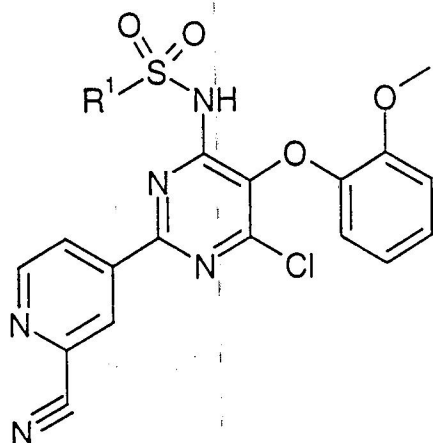


20

25

donde R^1 es como se define en la reivindicación 1; o

b) La reacción de un compuesto de la fórmula (III)



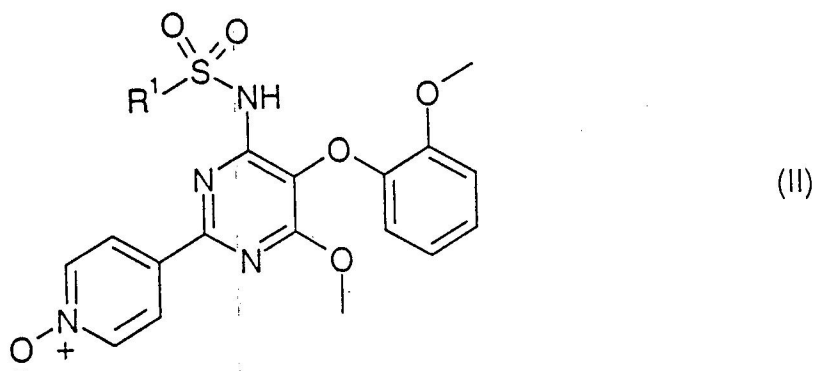
(III)

donde R¹ es como se define en la reivindicación 1, con metilato sódico en metanol para dar el intermediario iminoéter correspondiente, seguido, si se desea, por tratamiento con una base tal como NaH para dar un compuesto de la fórmula (Ia), en donde R¹ es como se define en la reivindicación 1; o

c) Las reacciones de acuerdo con los pasos a) o b) anteriores, seguidas por la conversión posterior del compuesto de la fórmula (Ia) en un compuesto de la fórmula (I), donde R² es un residuo R²¹ y R²¹ es como se define en la reivindicación 1; o

d) La conversión de un compuesto de la fórmula (I), donde X se define en la reivindicación 1, R² es un residuo R²¹ y R²¹ es hidroxiamidino, en un compuesto de la fórmula (I), donde R² es una (1,2,4)-oxadiazol sustituido opcionalmente, mediante cierre del anillo con una unidad de carbono adecuada y/o sus formas activadas correspondientes; o

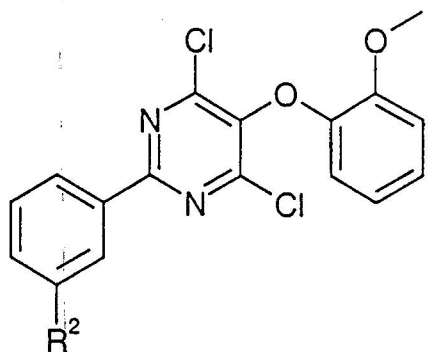
e) La reacción de un compuesto de la fórmula (II)



10

donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, con un alcohol con un grupo funcional correspondiente, con cloruro de tosilo como reactivo, en presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula (I), donde R^2 es $-Y-OR^{22}$ y R^1 y R^{22} son como se definen en la reivindicación 1; o

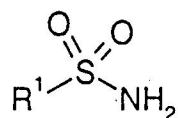
f) La reacción de un compuesto de la fórmula



20

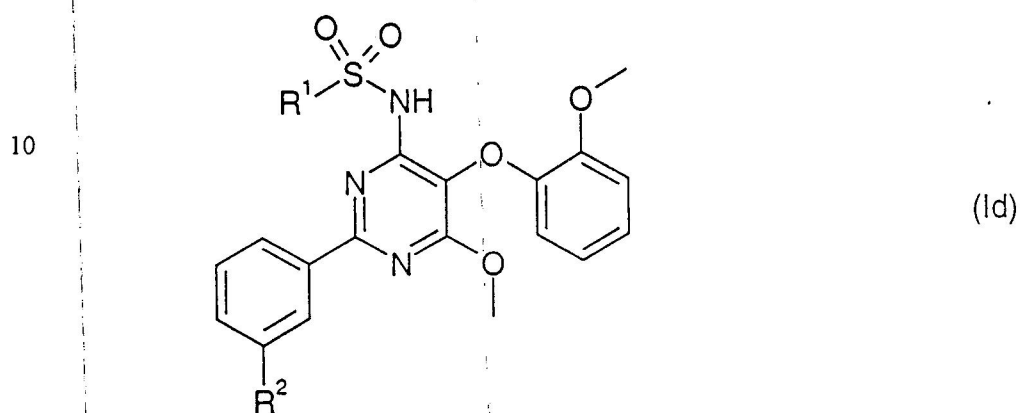
25

donde R^2 es como se define en la reivindicación 1, con una sulfonamida de la fórmula (VI)



(VI)

donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, en
5 un solvente adecuado en presencia de una base adecuada, se-
guida por el tratamiento con metanol para dar un compuesto
de la fórmula (Id)



15 donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1; o

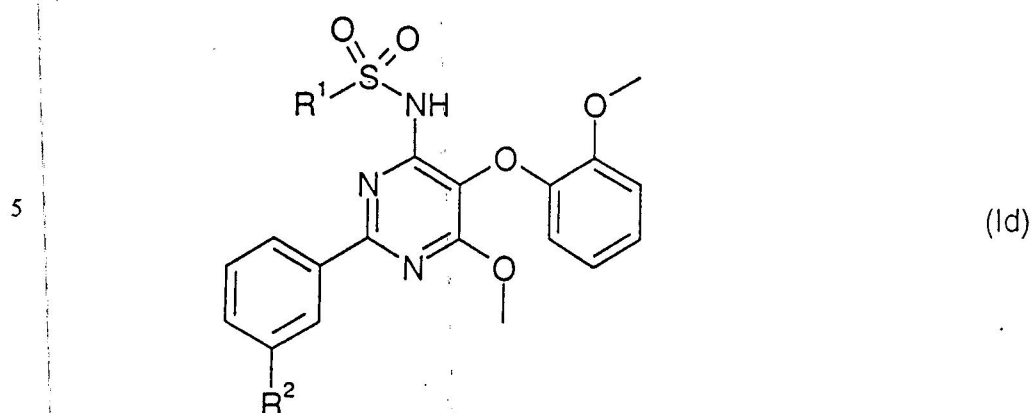
g) La reacción de acuerdo con el paso f) anterior,
donde R^2 es ciano y R^1 es como se define en la reivindi-
cación 1, seguido por la conversión posterior del producto
en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es heteroci-
20 clilo o un residuo $-\text{Y}-\text{R}^{21}$; o

h) La reacción de acuerdo con el paso f) anterior, donde R^1
es como se define en la reivindicación 1 y

(i) R^2 es ciano, seguido por la conversión posterior
del producto en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es
25 heterociclilo o un residuo R^{21} ; o

(ii) R^2 es $-\text{Y}-\text{H}$, seguido por la conversión posterior
del producto en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es
 $-\text{Y}-\text{R}^{22}$; o

i) La conversión de un compuesto de la fórmula (Id)



donde R^1 son como se definen en la reivindicación 1 y

10 (i) R^2 es alcóxicarbonilo-inferior-alquilo-inferior, en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es carboxialquilo-inferior o hidroxialquilo-inferior; o

(ii) R^2 es carboxialquilo-inferior, en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es di-alquilcarbamoilo-inferior-alquilo-inferior; o

15

(iii) R^2 es hidroxialquilo-inferior, en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es un residuo Y-alcanoilo-inferior o -Y-alcóxicarbonilo-inferior.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las

20 reivindicaciones 1-12, siempre que se preparen por el proceso de la reivindicación 17.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con el tono vascular anormal y la dis-

25 función endotelial.

18 JUL. 2000

(21) No. SOLICITUD: 00-1921

(51) INT. CL.: A61K 31/18

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 14-01-2000

(71) SOLICITANTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 99100784.0

(72) INVENTOR/ES: Volker Breu; Philippe Coassolo;
Rolf Huber; Werner Neidhart; Henri
Ramuz; Sébastien Roux y Hans
Peter Wessel

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 18-01-99

(33) PAÍS: EPO

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

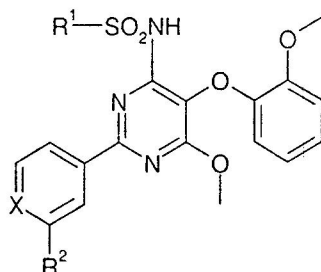
(54) TÍTULO:

"SULFONAMIDAS HETEROCICLICAS NOVEDOSAS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I)



donde

R¹ es piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiazolinilo u oxazolilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alqueno inferior;

R² es R²¹, -Y-R²² o heterociclilo, donde heterociclilo puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, con hidroxialqueno inferior, amino, alcanilamino inferior, alcocarbonilamino inferior, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior;

R²¹ es ciano, hidroxialquilo inferior, carboxi, -C(O)NR^aR^b, -(CH₂)₁₋₄NHR^c, -(CH₂)₁₋₄NHC(O)NH(CH₂)₀₋₃CH₃, amidino, hidroxiamidino, alcocarbonilo inferior o hidroxialclocarbonilo inferior;

R²² es hidrógeno, alcanilo inferior, carboxialquilo inferior, alcocarbonilo inferior, alcocarbonilo inferior-alquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, di-alquilcarbamoilo inferior-alquilo inferior, alilo, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior;

R^a es hidrógeno o alquilo inferior, sustituido opcionalmente con hidroxialcoxi inferior;

R^b es hidrógeno o alquilo inferior;

R^c es hidrógeno, acetilo o alquilsulfonilo inferior;

X es -CH- o -N-; e

Y es -O-, -NH-;

y las sales y los ésteres derivados farmacéuticamente aceptables.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION/TRAMITE

INSTRUMENTO DE REGISTRO
Nº 111
TITULO DE REGISTRO Nº 111
Nº 111
Nº 111
Nº 111

Patente de Invención ☐ Modelo de Utilidad

- | | |
|--|--------------------------|
| ☐ Nombre e identificación del solicitante | ☐ |
| ☐ Nombre e identificación del inventor | ☐ |
| ☐ Título o nombre de la invención | ☐ |
| ☐ Descripción | ☐ |
| ☐ Relvindicaciones | ☐ |
| ☐ Resumen | ☐ |
| ☒ Comprobante de pago | ☐ |

COMPLETA INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- | | |
|--|--|
| ☐ Nombre e identificación del solicitante | |
| ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador | |
| ☒ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse | |
| ☐ Representación gráfica | |
| ☐ Comprobante de pago | |

COMPLETA INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE.

Fecha

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-1821

Fecha: 17 de enero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623 del
libro de Protocolo N° 259, obra el poder
N° 15.256 conferido por F. HOFFMANN LA
ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO
LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.



26

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-01-17

EXPEDIENTE 0-1821

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|--|--|--|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| SI ☐ | NO ☒ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☐ | NO ☒ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 17 de enero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
EXAMEN DE FORMARADICACIÓN N° 00-1821CONCEPTO TÉCNICO N° 389 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES A61K 31/18430
2000-0303

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☐ NO ☒ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 3/00

-----cód 202010-----
EXAMINADOR TÉCNICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

116

372
2000.03.03

CONCEPTO TÉCNICO N° 389

EXPEDIENTE N° 0-1821

IPC A61K 31/18

Cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado grupo es inferior, debe especificarse claramente el número de carbonos que se tienen en cuenta, con el fin de poder delimitar el alcance de la invención; ya que por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece para R' : "alquilo inferior", no se puede precisar claramente el número de carbonos que tiene el grupo alquilo al cual se hace referencia.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 15 debe modificarse, de forma tal que no se reivindique el uso del compuesto de la invención.

En la reivindicación 17 (folio 107) y en el capítulo descriptivo (folio 25) se debe aclarar lo que se desea indicar técnicamente cuando se establece: "una unidad de carbono 1 adecuada".

Las correcciones que se hagan en la reivindicación 1 deben hacerse también en el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Santa Fe de Bogotá D.C., 3 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

117

EXPEDIENTE 0-1821

AUTO 0062

430
2000-03-09

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio Lloreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 07 MAR. 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 09 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA