

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00001821 00000003

Fecha (AMD): 2002-09-30 16:14:43

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 2

192

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción para "SULFONAMIDAS HETEROCICLICAS
NOVEDOSAS".-Clase A.61.-Expediente número 00-
001.821.-

1. Me refiero a mi memorial de 18 de Abril de 2000.
2. De conformidad con el precepto del Artículo 44 de la Decisión 486 y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 515 de 29 de Abril de 2002, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Anexo me permito acompañar recibo número 02 - 64.197, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO FLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 64,197
FECHA : SEPTIEMBRE 26 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00001821 00000003 Folios: 2
Fecha (AMD): 2002-09-30 16:14:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7029205	26/09/2002	3,180,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 00005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
	TOTAL :	\$ 318,000.00

TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

SABLE :

DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

199
194

379
2004.08.26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC,

Apoderado: José Antonio Lloreda

Oficio: 07963

ASUNTO

Radicación: 00-1821

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

capitulo descriptivo, folios 6 a 97;

capitulo reivindicatorio modificado, folios 189 a 194 y 106;

1° examen de forma, folios 117 y 118;

respuesta técnica al 1° examen de forma, folios 182 a 184;

solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con su traducción, folios 122 a 180;

2° examen de forma, folio 195;

solicitud del examen de patentabilidad 197 y 1998.

Objeto de la invención:

El titulo de la invención es "SULFONAMIDAS HETEROCICLICAS NOVEDOSAS"

El objeto de la presente solicitud se refiere al compuesto derivados pirimidinsulfonamino fenil eter, proceso de obtención y composiciones que los contienen; este compuesto.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

300
195

-Las reivindicaciones 15 y 19 no son claras, puesto que se encabezan como materia ya reclamada, y se pretende caracterizar por un tratamiento terapéutico, entonces, el encabezado no es consecuente con el resto del texto de la reivindicación, y además es redundante (reclama nuevamente la materia ya reclamada sin ninguna característica particular).

-La reivindicación 20 no es clara, es una vasta especulación, porque es una mezcla de sustantivos comunes tales como..."Los nuevos compuestos, procesos y métodos, así como el uso...", sin ninguna característica especial o alguna delimitación.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece en su inciso d) que no serán patentables: *"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*.

La reivindicaciones 16 se pretende proteger un método para tratamiento del cuerpo humano o animal, el cual incluye la administración de una composición farmacéutica que contenga algún compuesto de la solicitud, por lo tanto está inmersa bajo el alcance del artículo 20 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 18-ene-99, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

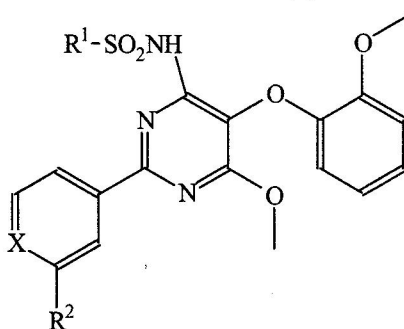
Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones establecidas en el artículo 17 de la misma.

Consultadas la fuente de información con que cuenta este despacho se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada

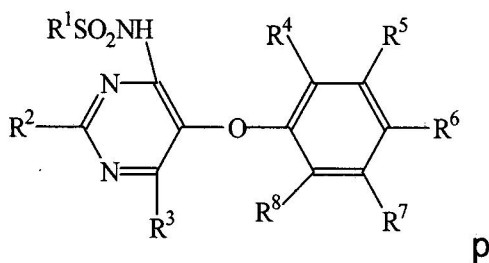
D1	EP0713875	29-05-1996	Neue Sulfonamide
D2	WO9619459	27-jun-1996	Novel sulfonamides

Evaluación de Novedad:

Esta se evaluó por comparación entre lo reclamado como nuevo y los documentos citados arriba y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y se determinó la solicitud en estudio basa su novedad en los compuestos derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de fórmula (I):



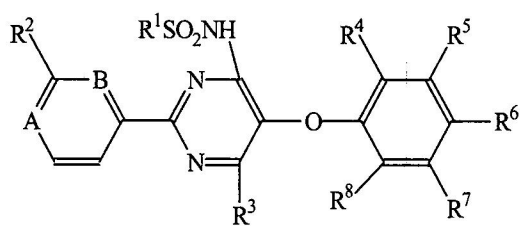
-La anterioridad D1 describe los compuestos derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de formula (I):



Por **ejemplo** cuando R^1 significa 2-piridilo, tiazolilo o pirrollo; R^2 =fenil R^3 =alcoxilo C_1-C_7 ; R^4 =alcoxilo C_1-C_7 ; R^5-R^8 = hidrogeno. Igual estos compuestos son utilizados para preparar medicamentos, para el tratamiento de desordenes asociados con las actividades de la endotelina. El proceso para su obtención se esta descrito y reivindicado (reivindicación 24) , y como proceso es exactamente igual al que se reclama como nuevo en la solicitud en estudio.

-La anterioridad D2 describe derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de la formula (I):

202
197



Por **ejemplo** cuando R1 significa piridilo, tiazolil o pirrollo; R2 =fenil; R3=-O(CH₂)OH; R4=alcoxilo, donde el alquil el metilo = -O-metil; R5-R8= hidrogeno, A es N y B es CH; estos compuestos son utilizados para preparar medicamentos, para el tratamiento de desordenes asociados con las actividades de la endotelina. El proceso para su obtención se esta descrito y reivindicado (reivindicación 15) , y como proceso es exactamente igual al que se reclama como nuevo en la solicitud en estudio.

Ahora bien, tal como puede observarse en D1 afecta la novedad de la solicitud en estudio y D2 se diferencia en el alcoxilo del sustituyente R3, en la solicitud en estudio es metoxi, enD2 es oxitetanol, esa es la única diferencia, porque el procedimiento comprende las mismas etapas, que el de la solicitud en estudio, por lo tanto en el proceso son iguales.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: “Se *considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*”

Se evaluó con respecto a D2 porque la única diferencia es el sustituyente R3 en la posición de el anillo pirimidinico, donde, para una persona normalmente versada en la materia, puede remplazar un alcoxilo por otro, mediante el proceso de síntesis descrito en la misma anterioridad y reclamado en la reivindicación 15, con exactamente las mismas etapas, vemos que con la etapa a) reaccionando un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula MO-CH₃ se obtienen los compuestos de la solicitud en estudio sin que se modifique el efecto terapeutico, por tal cambio, no se observa un efecto inesperado, por lo la oficina considera que la invención no tiene nivel inventivo en los compuestos.

No	Documento:	Reivindicaciones afectadas:	Requisito afectado
D1	EP0713875	1 a 20	Novedad
D2	WO9619459	1 a 15, 18 a 20	Nivelinventivo Novedad

203
198

En cumplimiento del artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL.
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

26 AGO. 2023

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

CONCEPTO TÉCNICO	EXAMINADOR TÉCNICO
No. 988	Código: 202012



(11) EP 0 713 875 A1

204
199

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

29.05.1996 Patentblatt 1996/22

(51) Int. Cl.⁶: C07D 409/12, C07D 401/12,
C07D 405/14, A61K 31/505

(21) Anmeldenummer: 95117833.4

(22) Anmeldetag: 13.11.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE

(30) Priorität: 25.11.1994 CH 3559/94
09.10.1995 CH 2842/95

(71) Anmelder: F. Hoffmann-La Roche AG
CH-4002 Basel (CH)

(72) Erfinder:

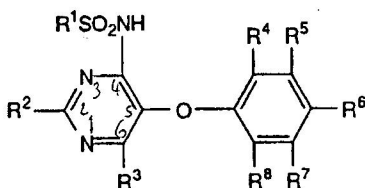
- Breu, Volker
D-79418 Schliengen (DE)
- Burri, Kaspar
CH-4102 Binningen (CH)
- Cassal, Jean-Marie
F-68100 Mulhouse (FR)

- Clozel, Martine
F-68300 St. Louis (FR)
- Hirth, Georges
F-68330 Huningue (FR)
- Löffler, Bernd-Michael
D-79206 Oberrimsingen (DE)
- Müller, Marcel
CH-4402 Frenkendorf (CH)
- Neidhart, Werner
F-68220 Hagenthal-le-Bas (FR)
- Ramuz, Henri
CH-4127 Birsfelden (CH)

(74) Vertreter: Grossner, Lutz, Dr. et al
F. Hoffmann-La Roche AG
Patent Department (PLP),
124 Grenzacherstrasse
CH-4070 Basel (CH)

(54) Neue Sulfonamide

(57) Verbindungen der Formel



I

D 1

worin

R¹, Heterocyclyl;

R², Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkylsulfonyl-nieder-alkoxy, Phenyl, nieder-Alkyl-phenyl, nieder-Alkoxy-phenyl, nieder-Alkylendioxyphenyl, Phenyl-nieder-alkyl, nieder-Alkyl-phenyl-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-phenyl-nieder-alkyl, nieder-Alkylendioxyphenyl-nieder-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-nieder-alkyl;

R³, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Formyl, Halogen-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl oder einen Rest -CH₂O-A-nieder-alkyl, -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_nOH, -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_nOR⁹, -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_nNH₂ oder -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_n-B-R⁹;

R⁴, R⁸, Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Halogen;

R⁹, Heterocyclyl; Phenyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy und /oder Halogen substituiertes Phenyl, oder nieder-

EP 0 713 875 A

205
200

Alkyl;

R^a und R^b Wasserstoff oder nieder-Alkyl;

A eine ketalisierte 1,2-Dihydroxy-äthylengruppe;

B -OC(O)O-, -O(C(O)NH-, -NH(C(O)NH- oder -NHC(O)O-;

n 2,3 oder 4 ; und

m 0 oder 1

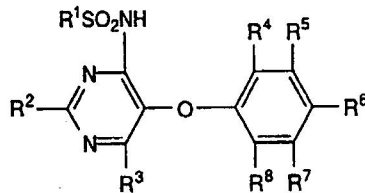
bedeuten,

sind Hemmstoffe für Endothelin-Rezeptoren. Sie können daher zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Endothelin-Aktivitäten assoziiert sind, insbesondere Kreislauferkrankungen, wie Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris verwendet werden.

206
201

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



I

worin

R¹ Heterocyclyl;

R² Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkylsulfonyl-nieder-alkoxy, Phenyl, nieder-Alkyl-phenyl, nieder-Alkoxy-phenyl, nieder-Alkylendioxyphenyl, Phenyl-nieder-alkyl, nieder-Alkyl-phenyl-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-phenyl-nieder-alkyl, nieder-Alkylendioxyphenyl-nieder-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-nieder-alkyl;

R³ nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Formyl, Halogen-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl oder einen Rest -CH₂O-A-nieder-alkyl, -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_nOH, -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_nOR⁹, -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_nNH₂ oder -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_n-B-R⁹;

R⁴-R⁹ Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Halogen;

R⁹ Heterocyclyl; Phenyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy und /oder Halogen substituiertes Phenyl, oder nieder-Alkyl;

R^a und R^b Wasserstoff oder nieder-Alkyl;

A eine ketalisierte 1,2-Dihydroxy-äthylengruppe,

B -OC(O)O-, -O(C(O)NH-, -NH(C(O)NH- oder -NHC(O)O-;

n 2, 3 oder 4 ; und

m 0 oder 1

bedeuten.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R² Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkylsulfonyl-nieder-alkoxy, Phenyl, nieder-Alkoxy-phenyl, nieder-Alkylendioxyphenyl oder Heterocyclyl;

R³ nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Formyl, Halogen-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl oder einen Rest -CH₂O-A-nieder-alkyl, -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_nOH, -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_nNH₂ oder -(CH₂)_m-O-(CR^aR^b)_n-B-R⁹ ist, und R¹, R⁴-R⁹, R^a, R^b, A, B, n und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R¹ unsubstituiertes oder durch nieder-Alkyl, Halogen, Amino, mono- oder di-nieder-Alkylamino oder nieder-Alkanoyl substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Isoxazolyl, Furyl oder Thienyl ist.

4. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-3, worin R² Wasserstoff, Pyrimidinyl, Pyridyl, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Benzodioxolyl, nieder-Alkoxyphenyl oder nieder-Alkylthio ist.

5. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-4, worin R³ ein Rest -O-(CR^aR^b)_nOH, -O-(CR^aR^b)_nNH₂ oder ein Rest -O(CH₂)₂-B-R⁹, und R⁹ Pyridyl, Pyrimidinyl oder Furyl ist.

6. Verbindungen gemäss Anspruch 5, worin R³ ein Rest -O(CH₂)₂-B-R⁹ und B -(O)C(O)NH- ist.

7. Verbindungen gemäss Anspruch 6, worin R⁹ 2-Pyridyl ist.

8. Die Verbindung gemäss Anspruch 7,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(5-isopropyl-pyridin-2-ylsulfonylamino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yloxy]ethylester.

207
202

9. Die Verbindungen gemäss Anspruch 7,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(5-tert-butyl-thiophen-2-ylsulfonyl-amino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(5-pentyl-thiophen-2-ylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-[5-(2,2-dimethylpropionyl)-thiophen-2-ylsulfonylamino]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(5-isopropyl-pyridin-2-ylsulfonylamino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-pyridin-2-ylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-pyridin-3-ylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(5-tert-butyl-thiophen-2-ylsulfonyl-amino)-5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(5-isopropyl-pyridin-2-ylsulfonyl-amino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(3-methoxy-phenyl)-pyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(5-isopropyl-pyridin-2-ylsulfonylamino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(5-isopropyl-pyridin-2-ylsulfonylamino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-(5-isopropyl-pyridin-2-ylsulfonylamino)-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(5-methyl-pyridin-2-ylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(5-methyl-pyridin-2-ylsulfonylamino)-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-(5-isopropyl-pyridin-2-sulfonylamino)-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl-methoxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-(5-isopropyl-pyridin-2-ylsulfonylamino)-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl-methylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(2,5-dichlorthiophen-3-ylsulfonyl-amino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-ylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidin-4-yloxy]ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(5-tert-Butylthiophen-2-ylsulfonyl-amino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(2,5-dichloro-thiophen-3-ylsulfonyl-amino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

Pyridin-2-ylcarbaminsäure 2-[6-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-ylsulfonyl-amino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yloxy]-ethylester.

10. Verbindungen gemäss Anspruch 6, worin R⁹ 4-Pyridyl ist.

11. Die Verbindung gemäss Anspruch 10,

Pyridin-4-ylcarbaminsäure 2-[6-(5-tert-butyl-thiophen-2-ylsulfonyl-amino)-5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-ethylester.

12. Verbindungen gemäss Anspruch 5, worin R³ ein Rest -O(CH₂)₂-B-R⁹ und B -(O)C(O)O- ist.

13. Die Verbindungen gemäss Anspruch 12,

Carbonsäure Furan-3-ylmethylester 2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(5-methyl-pyridin-2-sulfonylamino)-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yloxy]-ethylester,

5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure {5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-yl-6-[2-(pyrimidin-2-yloxy)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-amid.

14. Verbindungen gemäss Anspruch 5, worin R³ ein Rest -O(CH₂)₂-B-R⁹ und B -NHC(O)NH- ist.

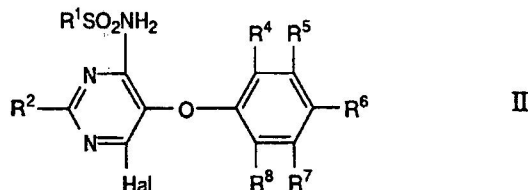
208
203

15. Die Verbindungen gemäss Anspruch 14,
 5-tert-Butyl-thiophen-2-sulfonsäure 5-(2-methoxy-phenoxy)-6-[2-(3-pyridin-2-yl-ureido)-ethoxy]-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid,
 5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure 5-(2-methoxy-phenoxy)-6-[2-(3-pyridin-2-yl-ureido)-ethoxy]-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid .
16. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-4, worin R³ Hydroxyäthoxy ist.
17. Die Verbindungen gemäss Anspruch 16,
 5-tert-Butyl-thiophen-2-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid,
 5-Pentyl-thiophen-2-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid,
 5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-thiophen-2-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid,
 5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid,
 Pyridin-3-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid,
 5-tert-Butyl-thiophen-2-sulfonsäure 5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-pyrimidin-4-ylamid,
 5-tert-Butyl-thiophen-2-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-ylamid,
 N-[5-(2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-pyrimidin-4-yl]-5-isopropyl-pyridin-2-sulfonamid,
 5-Isopropyl-N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(3-methoxy-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-pyridin-2-sulfonamid,
 5-Isopropyl-N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl]-pyridin-2-sulfonamid,
 N-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-5-isopropyl-pyridin-2-sulfonamid,
 N-[5-(2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl]-5-isopropyl-pyridin-2-sulfonamid,
 5-Methyl-pyridin-2-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid,
 5-Methyl-pyridin-2-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid,
 5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid,
 5-tert-Butylthiophen-2-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid,
 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid,
 3,5-Dimethylisoxazol-4-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid,
 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid,
 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-sulfonsäure 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid,
 5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure [6-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(3-methoxy-benzyl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-amid,
 5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure [6-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(3-methoxy-benzyl)-5-phenoxy-pyrimidin-4-yl]-amid,
 5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure [2-(3-hydroxy-benzyl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-phenoxy-pyrimidin-4-yl]-amid.
18. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-4, worin R³ Aminoethoxy ist.
19. Die Verbindungen gemäss Anspruch 18,
 5-tert-Butyl-thiophen-2-sulfonsäure 6-(2-amino-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-ylamid.
20. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-4, worin R³ nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Formyl, Halogen-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, oder -CH₂O-A-nieder-alkyl ist.
21. Die Verbindungen gemäss Anspruch 20,
 5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure 5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-methyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid,

209
204

- 5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-formyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid,
 5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure 5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-hydroxymethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid,
 5-Isopropyl-pyridin-2-sulfonsäure 5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-chloromethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid,
 5-(2-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-ylamid.

22. Verbindungen der Formel

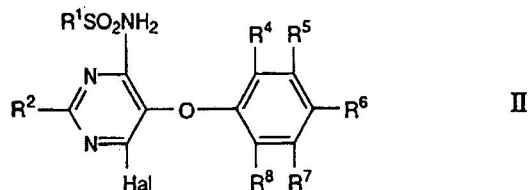


worin R¹, R² und R⁴ - R⁸ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und Hal Halogen ist.

23. Die Verbindungen der Ansprüche 1-21 zur Anwendung als Heilmittel, insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Endothelin-Aktivitäten assoziiert sind, insbesondere Kreislauferkrankungen wie Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris.

24. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Ansprüche 1-21, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel

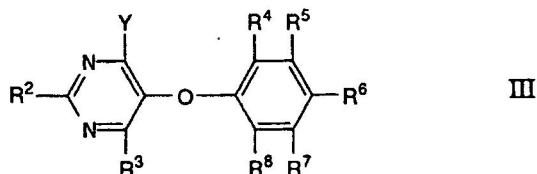


worin R¹, R² und R⁴ - R⁸ die oben genannte Bedeutung haben und Hal Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel



worin n, R^a, und R^b die oben genannte Bedeutung haben und X O oder NH darstellt, umgesetzt, oder

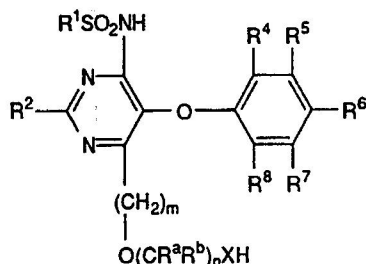
b) eine Verbindung der Formel



worin R² - R⁸ die oben genannte Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel



worin R¹ die oben genannte Bedeutung hat und wobei Y Halogen und Z Amino, oder Y Amino und Z Halogen darstellen,
umsetzt, oder
c) eine Verbindung der Formel



IV

worin R¹, R², R⁴ - R⁸, R^a, R^b, X, m und n die oben genannte Bedeutung haben,

c1) mit einem Isocyanat der Formel R⁹NCO oder einem Carbamoylchlorid der Formel R⁹NCOCI umgesetzt,
worin R⁹ die oben genannte Bedeutung hat, oder
c2) mit Phosgen und danach mit einem Alkohol der Formel R⁹OH; oder mit einem Chlorameisensäureester der Formel R⁹OC(O)Cl umgesetzt; oder

d) eine Verbindung der Formel I, in der R³ Halogen-nieder-alkyl darstellt, mit einer Verbindung der Formel



worin A eine ketalisierte 1,2-Dihydroxy-aethylengruppe darstellt,
umsetzt,

und gegebenenfalls in der erhaltenen Verbindung der Formel I enthaltene Substituenten abwandelt und/oder die erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

25. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung der Ansprüche 1-21 und übliche Träger- und Hilfsstoffe.
26. Verbindungen der Ansprüche 1-21, wenn hergestellt nach dem Verfahren von Anspruch 23 oder einem offensichtlich äquivalentem Verfahren.
27. Verwendung von Verbindungen der Ansprüche 1-21 als Wirkstoffe bei der Herstellung von Heilmitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Endothelin-Aktivitäten assoziiert sind, insbesondere Kreislauferkrankungen wie Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris.
28. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Endothelin-Aktivitäten assoziiert sind, insbesondere Kreislauferkrankungen wie Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris durch Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Anspruch 1-21 an eine einer solchen Behandlung bedürftigen Person.
29. Die Erfindung wie sie hiavor beschrieben ist.



211
206



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 156 179**

⑤① Int. Cl.⁷: C07D 409/12

C07D 401/12

C07D 405/14

A61K 31/505

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **95117833.4**

⑧⑥ Fecha de presentación: **13.11.1995**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 713 875** ✓

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **29.05.1996** ✓

⑤④ Título: **Nuevas sulfonamidas.**

③⑩ Prioridad: **25.11.1994 CH 3559/94**
09.10.1995 CH 2842/95

⑦③ Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG**
4002 Basel, CH

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.06.2001

⑦② Inventor/es: **Breu, Volker;**
Burri, Kaspar; Cassal, Jean-Marie;
Clozel, Martine; Hirth, Georges;
Löffler, Bernd-Michael; Müller, Marcel;
Neidhart, Werner y Ramuz, Henri

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.06.2001

⑦④ Agente: **Isern Jara, Jorge**

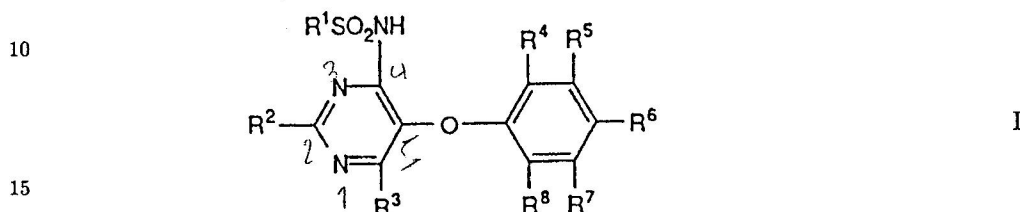
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

212
207

DESCRIPCION

Nuevas sulfonamidas.

5 La presente invención se refiere a nuevas sulfonamidas y su utilización como medicamentos. En particular, la invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula



en donde

20 R^1 significa un radical heterocíclico mono o bicíclico con oxígeno, nitrógeno o azufre como heteroátomo, seleccionado entre 2-furilo, 3-furilo, pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1,2-diazinilo, 1,4-diazinilo, morfolino, 2-tienilo, 3-tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo y quinazolilo; o uno de los radicales heterocíclicos anteriores mono o disustituido con alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, amino, monoalquilamino de 1 a 7 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 7 átomos de carbono, o con otro radical heterocíclico de los anteriores.

30 R^2 significa hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 2 a 7 átomos de carbono - alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono - alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, alquil fenilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxfenilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilendioxifenilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilfenilo de 1 a 7 átomos de carbono - alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxfenilo de 1 a 7 átomos de carbono - alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilendioxifenilo de 1 a 7 átomos de carbono - alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o un radical heterocíclico mono o bicíclico con oxígeno, nitrógeno o azufre como heteroátomo, seleccionado entre 2-furilo, 3-furilo, pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1,2-diazinilo, 1,4-diazinilo, morfolino, 2-tienilo, 3-tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, purinilo, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo y quinazolilo; o uno de los radicales heterocíclicos anteriores mono o disustituidos con alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, o con otro radical heterocíclico de los anteriores; o heterociclicoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en donde heterociclico tiene el significado dado más arriba.

45 R^3 significa alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, halógeno - alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo - alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono o un radical $-(CH_2)_m-O-A$ alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-(CH_2)_m-O-(CR^aR^b)_nOH$, $-(CH_2)_m-O-(CR^aR^b)_nOR^9$, $-(CH_2)_m-O-(CR^aR^b)_nNH_2$, o $-(CH_2)_m-O-(CR^aR^b)_n-B-R^9$;

50 $R^4 - R^8$ significan hidrógeno, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono o halógeno;

55 R^9 significa un radical heterocíclico mono o bicíclico con oxígeno, nitrógeno o azufre como heteroátomo, seleccionado entre 2-furilo, 3-furilo, pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1,2-diazinilo, 1,4-diazinilo, morfolino, 2-tienilo, 3-tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo y quinazolilo; o uno de los radicales heterocíclicos anteriores mono o disustituidos con alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, o con otro radical heterocíclico de los anteriores; o fenilo o fenilo sustituido con alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o halógeno; o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

60 R^a y R^b significan hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

213
208

A significa un grupo 1,2-dihidroxi-etileno cetalizado,

B significa -OC(O)O-, -O(C(O)NH-, -NH(C(O)NH- o -NHC(O)O-

n significa 2, 3 ó 4; y

m significa 0 ó 1

La expedición aquí utilizada de 1 a 7 átomos de carbono significa grupos con 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquilo, alcoxilo y alquiltio así como grupos alquilo como componentes de grupos alcanoilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de dichos grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec. y terc.butilo. Halógeno significa flúor, cloro, bromo y yodo, de los cuales el cloro es el preferido. Un radical alquilendioxifenilo de 1 a 7 átomos de carbono es por ejemplo un radical etilendioxifenilo. Un grupo 1,2-dihidroxi-etileno cetalizado es por ejemplo el grupo 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-diilo. Ejemplos de radicales heterociclos R^1 son en particular piridilo, pirimidinilo, tienilo y isoxazol substituido o sin substituir. Ejemplos de radicales heterociclos R^2 son en particular pirimidinilo y morfolino. Ejemplos de radicales heterociclos R^9 son en particular piridilo, pirimidinilo y furilo.

Compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en los que R^1 es un radical monocíclico heterocíclico con S-, N- y/o O-, en particular piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, furilo o tienilo sin substituir o substituido con alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, amino, mono o dialquilamino de 1 a 7 átomos de carbono o alcanoilo de 1 a 7 átomos de carbono. Además, se prefieren aquellos compuestos de fórmula I en los que R^2 es hidrógeno, pirimidinilo, piridilo, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, benzodioxolilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 7 átomos de carbono, y aquellos en los que R^3 es un radical -O-(CR^aR^b)_nOH, -O-(CR^aR^b)_nNH₂ o un radical -O(CH₂)₂-B-R⁹, y R^9 es un radical monocíclico N- y/o O-heterocíclico, en particular piridilo, piracinilo o furilo.

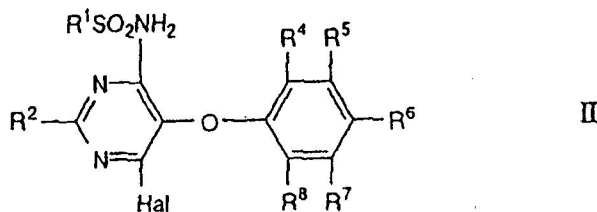
De particular interés son aquellos compuestos de fórmula I en la cual R^1 es un radical piridilo substituido con alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, R^2 es morfolino, R^3 es un radical -O(CH₂)₂OC(O)NHR⁹, R^4 es alcoxilo Ó y R^5 - R^8 son hidrógeno. Los radicales R^9 preferidos son radicales heterociclos, en particular radicales piridilo como el 2-piridilo.

Los compuestos de fórmula I indicada anteriormente son inhibidores de los receptores de endotelina. Pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con actividades de la endotelina, en particular enfermedades circulatorias, como la hipertensión, isquemia, espasmos vasculares y angina pectoris.

La patente EP 0526 708 da a conocer compuestos de sulfonamida como inhibidores de los receptores de la endotelina. Sorprendentemente se ha descubierto ahora, que las sulfonamidas de la presente invención presentan una inesperadamente alta potencia antagonista in vitro.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse:

a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



en donde R^1 , R^2 y R^4 - R^8 tienen el significado indicado anteriormente, y Hal es halógeno,

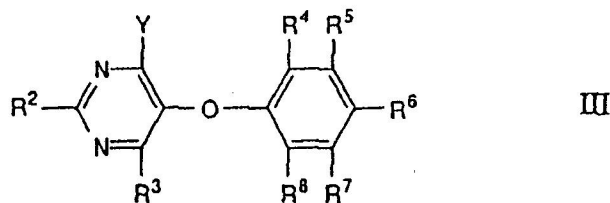
con un compuesto de fórmula



214
209

en donde n, R^a y R^b tienen el significado indicado anteriormente, y X representa O o NH, o bien

b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

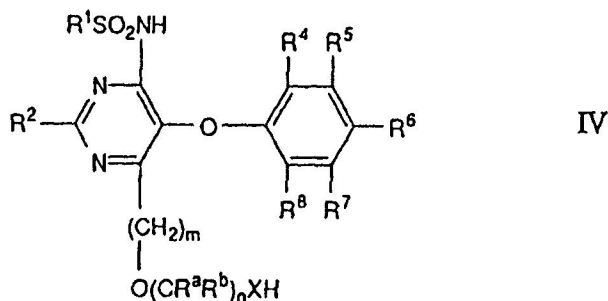


15 en donde R² - R⁸ tienen el significado indicado anteriormente, con un compuesto de fórmula



20 en donde R¹ tienen el significado indicado anteriormente y en donde Y representa halógeno, Z representa amino, o Y representa amino y Z representa halógeno, o bien

c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

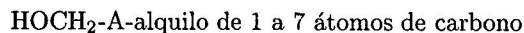


en donde R¹, R², R⁴ - R⁸, R^a, R^b, X, m y n tienen el significado indicado anteriormente,

40 c1) con un isocianato de fórmula R⁹NCO o un cloruro de carbamoilo de fórmula R⁹NC(=O)Cl, en donde R⁹ tienen el significado indicado anteriormente, o bien

c2) con fosgeno y a continuación con un alcohol de fórmula R⁹OH: o bien con un éster del ácido clorofórmico de fórmula R⁹OC(O)Cl; o bien

45 d) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, en la cual R³ representa haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, con un compuesto de fórmula



50 en donde A representa un grupo 1,2-dihidroxietileno cetalizado,

y eventualmente en el compuesto obtenido de fórmula I, modificando los substituyentes contenidos y/o convirtiendo el compuesto de fórmula I obtenido en una sal.

55 En la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula HO(CR^aR^b)_nXH, éste se emplea convenientemente como alcoholato de metal alcalino. De preferencia se emplea como disolvente el correspondiente glicol o el correspondiente aminoalcohol, a saber, p.ej. etilenglicol o respectivamente aminoetanol, cuando n = 2. El alcoholato de metal alcalino es de preferencia alcoholato de sodio. La reacción se efectúa calentando convenientemente, p.ej. a 40 - 120°C. En una forma de ejecución preferida se emplea el compuesto HO(CR^aR^b)_nXH como sal monosódica de etilen-, propilen- o butilenglicol o respectivamente amino-etano, -propanol o -butanol.

60

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

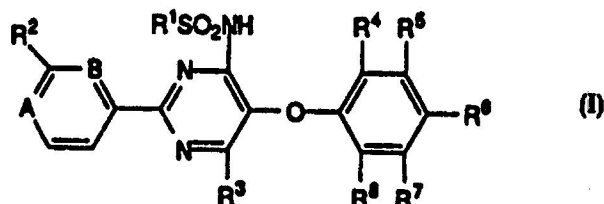


215
210

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 239/69, 401/14, 401/12, 403/10, A61K 31/505		A1	(11) International Publication Number: WO 96/19459
			(43) International Publication Date: 27 June 1996 (27.06.96)
(21) International Application Number: PCT/EP95/04843		(74) Agents: GROSSNER, Lutz et al.; P.O. Box 3255, CH-4002 Basle (CH).	
(22) International Filing Date: 8 December 1995 (08.12.95)			
(30) Priority Data: 3837/94-6 20 December 1994 (20.12.94) CH 2419/95-1 24 August 1995 (24.08.95) CH		(81) Designated States: AL, AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).	
(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4002 Basle (CH).			
(72) Inventors; and		Published	
(75) Inventors/Applicants (for US only): BREU, Volker [DE/DE]; Belchenstrasse 7, D-79418 Schliengen (DE). BURRI, Kaspar [CH/CH]; Höhenweg 47, CH-4102 Binningen (CH). CASSAL, Jean-Marie [FR/FR]; 4, rue du Markstein, F-68100 Mulhouse (FR). CLOZEL, Martine [FR/FR]; 11, rue Oberlin, F-68300 Saint-Louis (FR). HIRTH, Georges [FR/FR]; 7, rue de l'Ancre, F-68330 Huningue (FR). LÖFFLER, Bernd-Michael [DE/DE]; Seilhof 21, D-79206 Oberrimsingen (DE). MÜLLER, Marcel [CH/CH]; Quellenweg 10, CH-4402 Frenkendorf (CH). NEIDHART, Werner [DE/FR]; 5, rue du Jura, F-68870 Bartenheim (FR). RAMUZ, Henri [CH/CH]; Rheinparkstrasse 3, CH-4127 Birsfelden (CH).		With international search report.	

(54) Title: NOVEL SULFONAMIDES



(57) Abstract

Compounds of formula (I) wherein R¹-R⁸, A and B have the significance given in the description, are endothelin inhibitors and can be used for the treatment of disorders which are associated with endothelin activities, such as high blood pressure.

DZ

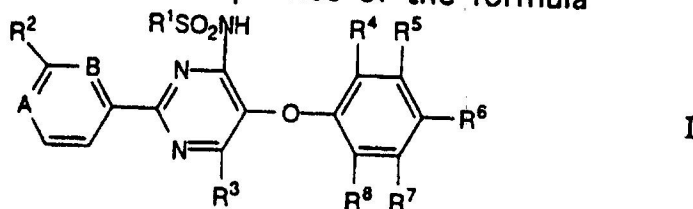
216
211

- 1 -

5

Novel Sulfonamides

The present invention is concerned with novel sulphonamides and their use as medicaments. In particular, the invention is concerned with novel compounds of the formula



10

wherein

R¹

signifies aryl or heterocyclyl;

R²

signifies tetrazolyl, lower-alkyl-substituted tetrazolyl, cyano, carboxy, lower-alkoxycarbonyl, hydroxymethyl, formyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, amidino or hydroxyamidino;

15

R³signifies a residue -O-(CR^aR^b)_n-OR⁹;R⁴-R⁸

signify hydrogen, lower-alkoxy or halogen;

R⁹signifies hydrogen, aryl, lower-aralkyl, heterocyclyl or a residue -C(O)NHR¹⁰;

20

R¹⁰

signifies lower-alkyl, phenyl, substituted phenyl, pyridyl or substituted pyridyl;

R^a and R^b

signify hydrogen or lower-alkyl;

n

signifies 2, 3 or 4; and

25

A and B

signify CH; or one of the symbols A or B signifies nitrogen and the other signifies CH; or

R²

signifies hydrogen and one of the symbols A or B signifies N-oxide (N→O) and the other signifies CH,

and pharmaceutically usable salts of compounds of formula I.

30

Examples of aryl residues are phenyl and substituted phenyl residues, with esp. halogen, lower-alkyl, lower-alkoxy, lower-alkylenedioxy, carboxyl and trifluoromethyl coming into consideration as substituents. Lower-aralkyl signifies lower alkyl residues substituted by aryl, e.g. phenyl or substituted phenyl,

35

217
212

preferably benzyl. Examples of heterocyclyl residues are residues of mono- or bicyclic, 5- and 6-membered heterocycles having oxygen, nitrogen or sulphur as the hetero atom, such as 2- and 3-furyl, 2-, 4- and 5-pyrimidinyl, 2-, 3- and 4-pyridyl, 1,2- and 1,4-diazinyl, 2- and 3-thienyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl and quinazolyl, which residues can be substituted, e.g. by 1 or 2 lower-alkyl groups. Preferably, heterocyclyl is a pyridyl residue or a substituted pyridyl residue.

10

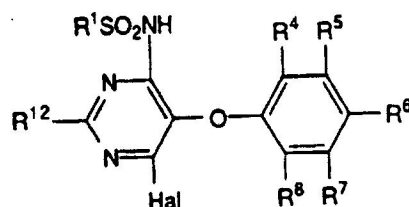
The term "lower" used here denotes groups with 1-7 C atoms, preferably 1-4 C atoms. Alkyl and alkoxy groups can be straight-chain or branched. Methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec. and tert.butyl are examples of such alkyl groups.

15 Halogen denotes fluorine, chlorine, bromine and iodine, with chlorine being preferred.

A preferred group of compounds of formula I comprises those in which A and B are CH or one of the symbols A and B is nitrogen. R¹ is preferably a phenyl residue, which is mono- or di- substituted, or a pyridyl residue, which is mono-substituted by alkyl, especially an alkyl-substituted 2-pyridyl residue. R² is preferably a tetrazolyl residue. R³ is preferably -O(CH₂)_nOH, -O(CH₂)_nO-benzyl or -O(CH₂)_nOC(O)NHR¹⁰, in which R¹⁰ is pyridyl, especially 2-pyridyl. n is preferably 2. Of particular interest among these compounds are those in which R⁴ is lower-alkoxy and R⁵-R⁸ are hydrogen; or R⁴ is halogen, R⁷ is lower-alkoxy and R⁵, R⁶ and R⁸ are hydrogen; A is nitrogen and B is CH.

30 The compounds of formula I can be manufactured by

a) reacting a compound of formula II



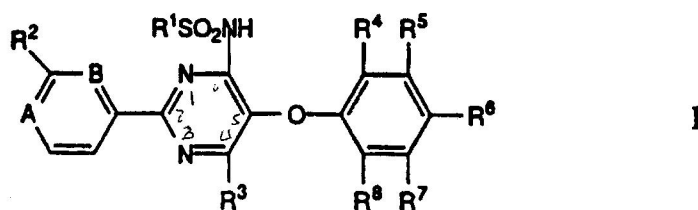
II

35

218
213

Claims

1. Compounds of the formula



5

wherein

- R¹ signifies aryl or heterocycl^y;
- R² signifies tetrazolyl, lower-alkyl-substituted tetrazolyl, cyano, carboxy, lower-alkoxycarbonyl, hydroxymethyl, formyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, amidino or hydroxyamidino;
- R³ signifies a residue -O-(CR^aR^b)_n-OR⁹; (X)
- R⁴-R⁸ signify hydrogen, lower-alkoxy or halogen;
- R⁹ signifies hydrogen, aryl, lower-alkyl, heterocycl^y or a residue -C(O)NHR¹⁰;
- R¹⁰ signifies lower-alkyl, phenyl, substituted phenyl, pyridyl or substituted pyridyl;
- R^a and R^b signify hydrogen or lower-alkyl;
- n signifies 2, 3 or 4; and
- A and B signify CH; or one of the symbols A or B signifies nitrogen and the other signifies CH; or
- R² signifies hydrogen and one of the symbols A or B signifies N-oxide (N→O) and the other signifies CH,
- and pharmaceutically usable salts of compounds of formula I.

25

2. Compounds according to claim 1, in which R⁹ signifies hydrogen, benzyl, ring-substituted benzyl or a residue -C(O)NHR¹⁰ and the remaining symbols have the significance set forth in claim 1.

30

3. Compounds according to claim 1 or claim 2, in which A and B are CH.

219
214

4. Compounds according to claim 1 or claim 2, in which one of the symbols A or B is nitrogen.

5. / Compounds according to claim 1 or claim 2, in which A is nitrogen and B is CH. ✓

6. Compounds according to any one of claims 1-5, in which R² is a tetrazolyl residue.

10 7. Compounds according to any one of claims 1-6, in which R¹ is a phenyl residue, which is mono- or di-substituted, or a pyridyl residue, which is mono-substituted by alkyl, R³ is -O(CH₂)_nOH, -O(CH₂)_nO-benzyl or -O(CH₂)_nOC(O)NHR¹⁰ and n is 2.

15 8. Compounds according to any one of claims 1-7, in which R⁴ is lower-alkoxy and R⁵-R⁸ are hydrogen; or R⁴ is halogen, R⁷ is lower-alkoxy and R⁵, R⁶ and R⁸ are hydrogen.

20 9. The compounds according to claim 6,

5-methyl-pyridine-2-sulphonic acid 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamide,

25 5-isopropyl-pyridine-2-sulphonic acid 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamide.

10. The compounds according to claim 6,

30 4-tert-butyl-N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzenesulphonamide,

2-[6-(4-tert-butyl-phenylsulphonylamino)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl-35 oxy]-ethyl pyridin-2-ylcarbamate,

N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzenesulphonamide,

220
215

N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-benzene-sulphonamide,

5 N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methoxy-benzenesulphonamide,

N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methylsulphanyl-benzenesulphonamide,

10 1,3-benzodioxol-5-sulphonic acid 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamide,

15 N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-3,4-dimethoxy-benzenesulphonamide,

N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethoxy-benzolsulphonamide,

20 pyridine-3-sulphonic acid 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamide,

4-tert-butyl-N-[5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzenesulphonamide,

25 1,3-benzodioxol-5-sulphonic acid [5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-amide,

30 5-isopropyl-pyridine-2-sulphonic acid [5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-amide,

4-tert-butyl-N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-pyrimidin-4-yl]-benzenesulphonamide,

35 2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-phenylsulphonylamino-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl pyridin-2-ylcarbamate,

2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(4-methyl-phenylsulphonylamino)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-

221
216

- yl oxy]-ethyl pyridin-2-yl carbamate,
2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(4-methyl-phenylsulphonyl-
amino)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-
yl oxy]-ethyl 1,3-benzodioxol-5-yl carbamate,
- 5 2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(4-methoxy-phenylsulphonyl-
amino)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-2-yl)-pyrimidin-4-yl oxy]-
ethyl pyridin-2-yl carbamate,
2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(4-methoxy-phenylsulphonyl-
amino)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-
10 yl oxy]-ethyl 1,3-benzodioxol-5-yl carbamate,
2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(4-methylsulphanylphenyl-
sulphonylamino)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-
pyrimidin-4-yl oxy]-ethyl pyridin-2-yl carbamate
2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulphonylamino)-5-(2-methoxy-
15 phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-
yl oxy]-ethyl pyridin-2-yl carbamate,
2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulphonylamino)-5-(2-methoxy-
phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-
yl oxy]-ethyl 1,3-benzodioxol-5-yl carbamate,
- 20 2-[6-(3,4-dimethoxy-phenylsulphonylamino)-5-(2-
methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-
pyrimidin-4-yl oxy]-ethyl pyridin-2-yl carbamate,
2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(2,5-dimethoxy-phenyl-
sulphonylamino)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-
25 pyrimidin-2-yl oxy]-ethyl pyridin-2-yl carbamate,
2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-
4-yl)-6-pyridin-3-ylsulphonylamino-pyrimidin-4-yl oxy]-ethyl
pyridin-2-yl carbamate,
2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-pyridin-3-ylsulphonylamino-
30 2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl oxy]-ethyl
1,3-benzodioxol-5-yl carbamate,
2-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-(5-methyl-pyridin-2-yl-
sulphonylamino)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-
pyrimidin-4-yl oxy]-ethyl pyridin-2-yl carbamate,
- 35 2-[6-(5-isopropyl-pyridin-2-ylsulphonylamino)-5-(2-
methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-
pyrimidin-4-yl oxy]-ethyl pyridin-2-yl carbamate
2-[6-(5-isopropyl-pyridin-2-ylsulphonylamino)-5-(2-

223
217

- methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-
pyrimidin-4-yloxy]-ethyl 1,3-benzodioxol-5-ylcarbamate,
2-[6-(4-tert-butyl-phenylsulphonylamino)-5-(2-chloro-5-
methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-
pyrimidin-4-yloxy]-ethyl pyridin-2-ylcarbamate,
2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulphonylamino)-5-(2-chloro-5-
methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-
pyrimidin-4-yloxy]-ethyl pyridin-2-ylcarbamate,
2-[5-(2-chloro-5-methoxy-phenoxy)-6-(5-isopropyl-
pyridin-2-ylsulphonylamino)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-2-
yl)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl pyridin-2-ylcarbamate,
2-[6-(4-tert-butyl-phenylsulphonylamino)-5-(2-methoxy-
phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-2-yl)-pyrimidin-4-
yloxy]-ethyl pyridin-2-ylcarbamate,
N-[6-(2-benzyloxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-
1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-tert-butyl-
benzenesulphonamide,
5-methyl-pyridine-2-sulphonic acid [6-(2-benzyloxy-
ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-
4-yl)]-amide,
5-isopropyl-pyridine-2-sulphonic acid [6-(2-benzyloxy-
ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-
pyridin-4-yl]-pyrimidin-4-yl]-amide,
4-tert-butyl-N-[5-(2-methoxy-phenoxy)-6-[2-(tetrahydro-
pyran-2-yloxy)-ethoxy]-2-(2-1H-tetrazol-5-yl-pyridin-4-yl)-
pyrimidin-4-yl]-benzenesulphonamide,
4-tert-butyl-N-[2-[2-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-
4-yl]-6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-
4-yl]benzenesulphonamide.

30

11. The compounds according to claim 2,

- 4-tert.-butyl-N-[2-(3-cyano-phenyl)-6-(2-hydroxy-
ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
benzenesulphonamide,
4-tert.-butyl-N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-
phenoxy)-2-(3-1H-tetrazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-
benzenesulphonamide,

35

224
218

2-[6-(4-tert.-butyl-phenylsulphonyl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(3-1H-tetrazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl pyridin-2-ylcarbamate,

5 N-[6-(2-benzyloxy-ethoxy)-2-(3-cyano-phenyl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert.-butyl-benzenesulphonamide,

N-[6-(2-benzyloxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(3-1H-tetrazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-tert.-butyl-benzenesulphonamide,

10 4-tert.-butyl-N-[2-(4-cyano-phenyl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzenesulphonamid,

4-tert.-butyl-N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(4-1H-tetrazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-benzenesulphonamide,

15 N-[6-(2-benzyloxy-ethoxy)-2-(4-cyano-phenyl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert.-butyl-benzene-sulphonamide,

20 N-[6-(2-benzyloxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(4-1H-tetrazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-tert.-butyl-benzenesulphonamide.

12. The compounds according to claim 3,

25 4-tert-butyl-N-[2-(2-cyano-pyridin-4-yl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzenesulphonamide,

N-[2-(2-cyano-pyridin-4-yl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzenesulphonamide,

30 N-[2-(2-cyano-pyridin-4-yl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-benzene-sulphonamide,

N-[2-(2-cyano-pyridin-4-yl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-methoxy-benzene-sulphonamide,

35 N-[2-(2-cyano-pyridin-4-yl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-methylsulphanyl-benzene-sulphonamide,