

Q F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

11
A
B

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-127712

54 TITULO 'DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO
IBHIBIDORES DE 11BETA-HSD1'

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 239/69

C07D 401/12

A61K 31/505

A61P 3/00

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO Basilea, Suiza

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTA, D C

19 DIC 2006

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 06-127112-00000-0000
Fec 2006-12-19 17:08:36 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/II
Eve 379 FASE NACIONAL/II
Act 411 PRESENTACION FOLIOS 141

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

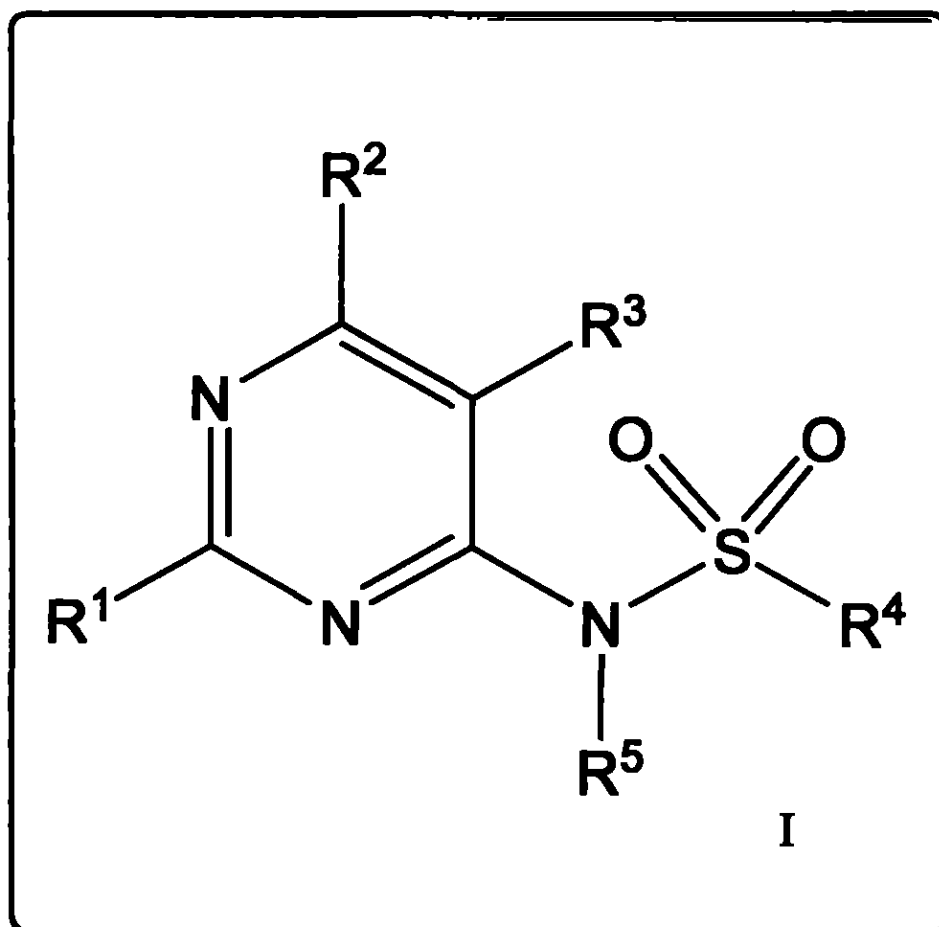
1 SOLICITUD DE ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre F HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio Basilea Suiza Lugar de Constitución Suiza Teléfono 3284270 Fax 6069701 E-mail jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono 3284270 Fax 6069701 E-mail jllcco@lloredacamacho.com	C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39 690 713 TP 53 215	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre AMREIN, Kurt, MUNZIKER Daniel, KUHN Bernd, MAYWEG Alexander y NEIDHART Werner Dirección Lettenweg 8 CH-4452 Itingen Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin Sonnmattweg 42 CH-4410 Liestal Martinsgasse 8 CH-4051 Basel y 9, rue du Steinler F-68220 Hagenthal-le-Bas Nacionalidad o Domicilio Suiza y Francia		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP2005/006649</u> / Fecha <u>20/06/05</u> / Publicación Internacional No <u>WO2006/000371 A3</u> / Fecha <u>05/01/06</u> /			
6 Título (54) DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE 11BETA-HSD1			
7 Clasificación Internacional (51) C07D239/69			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 28 06 04	(31) Número de Solicitud 04102999 2
9 Comprobante de Pago No <u>06-91.895</u> Fecha <u>30 de Noviembre de 2006</u>			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones

11 FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C-C 89 690 713 Usaquén

T.P. 53 215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-127112- -00000-0000
Fee 2006-12-19 17:08:36 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTE/II
Evo 3/8 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION
Folios 141

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 91,895
FECHA NOVIEMBRE 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030 00110-6	59137762	30/11/2006	7,670,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00

SOM CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No 

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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 esta presentando con esta solicitud. 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

TP No 53 215

TRADUCCION OFICIAL No

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, confiendo a ALICIA LLOREDTA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País Suiza

Este documento publico

2 Ha sido firmado por el Lic. iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario publico

4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5 en Basel (Basilea)

6 el 18 de agosto 2004

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8 bajo el No 8835/13376

9 Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10 Firma

Fdo ' firma ilegible

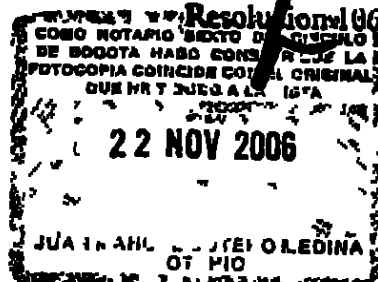
Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea
Maria Mercedes Uricoechea
Traductora Juramentada

Resolución 10607/81 Minjusticia



**MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

21 SET - 3 P 12 12

25851

ms
JEFE DE LEGALIAZONES
PONTA BL

430041
Hong Uncochea
SUA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

22 NOV 2006
 JUAN MANUEL LÓPEZ MEDINA
 OTARIO

abajo firmados, F HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No 5-83, piso 6o nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado elevar solicitudes, declaraciones reclamos recursos y presentar desistimientos formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

The undersigned, F H FFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

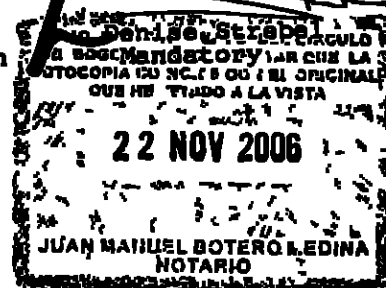
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No 5-83, Sixth Floor our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end to file petitions, declarations claims recourses and withdrawals to draw up specifications to file amendments to limit the scope of applications, file oppositions file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law, to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property

Given and signed this 14th day of August 2006
F Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuracy



Sulza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social, conforme a las leyes de Suiza, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997 y verifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada, es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

Switzerland
Basel

{ss

6

On this 17th day of August, 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel legally constituted for a period of tenure not yet expired which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof, and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

H. P. Kuster
Notar

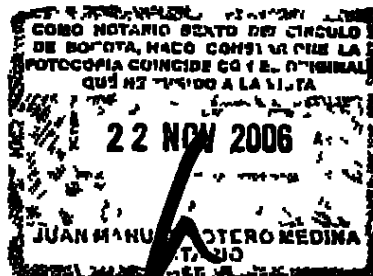
17.08.2004

2 Fr

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. - No. 20

Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th 1961)

1 Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by

3 in his/her function as

4 and certified by the seal of the

Certified

18. Aug. 2004

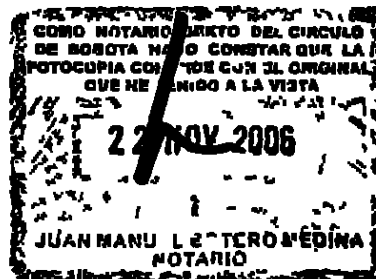
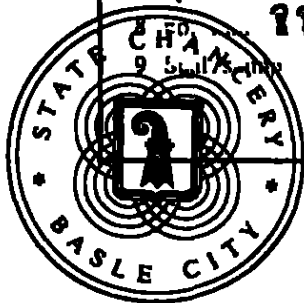
5 in Basel (Basle)

6 on

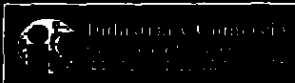
7 by the Cantonal Chancery of the Canton of Basel Stadt

8935 / 13226

10 Signature



Extrato de P. Folio 8
Tufeta Amanita Folio 9
" Blanca " 10



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

7

Expediente No		No de Folia
06127112		
Item	No de unidades	
1 CD		
2 DVD		
3 REVISTA		
4 LIBRO		
5 PERIODICO		
6 DISQUETES		
7 SOBRE DE MANILA X	1	
8 SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9 SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10 OTROS.		

Observaciones un sobre q contiene.
arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/006649

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS En línea! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US RN 439108 36-8 17 de julio de 2002 (2002-07-17), XP002361363 retrieved from STN resumen	1
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS 'En línea' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE COLUMBUS, OHIO US RN 478039-74-6 3 de enero de 2003 (2003-01-03) XP002361364 retrieved from STN resumen	1
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS En línea! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO US, RN 478046-56-9 3 de enero de 2003 (2003-01-03), XP002361365 retrieved from STN resumen	1
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE , Acceso Database no 261666 (BRN) XP002361366 resumen & JUSTUS LIEBIGS ANN CHEM vol 580, 1953, páginas 225 233	1
Y	WO 03/099773 A /MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC FLEMING, PAUL, HARRJMAN, GERALDINE, C) 4 de diciembre de 2003 (2003-12-04) página 26 compuesto 52, página 42 último párrafo reivindicación 1	1-13 17-25
Y	EP 0 633 259 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 11 de enero de 1995 (1995-01 11) página 7 línea 12-línea 23 reivindicaciones 1,23 25	1 13, 17 25
A	WO 01/90091 A (BIOVITRUM AB, BARF TJBERD NILSSON MARIANNE KURZ, GUIDO- VALLGAARDA) 29 de noviembre de 2001 (2001 11 29) Resumen reivindicaciones 1,6,12	1,18-22

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/006649

9

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones

1 ☒ **Reivindicaciones Nos**

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber
A pesar que las reivindicaciones 24 y 25 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, se ha llevado a cabo y se ha basado la búsqueda en los efectos manifestados de la composición

2 ☐ **Reivindicaciones Nos**

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente

3 ☐ **Reivindicaciones No**

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así

1 ☐ **Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables**2 ☐ **Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales**3 ☐ **Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos**4 ☐ **El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones Nos**

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante
☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/006649

10

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la Familia de patentes		Fecha de publicación
EP 0601386	A	15-06-1994	AT	232204 T	15-02-2003
			AU	669019 B2	23-05-1996
			AU	5218993 A	23-06-1994
			CA	2110944 A1	11-06-1994
			CN	1095375 A	23-11-1994
			CZ	9302684 A3	15-06-1994
			DE	59310329 D1	13-03-2003
			DK	601386 T3	26-05-2003
			ES	2190430 T3	01-08-2003
			FI	935555 A	11-06-1994
			HU	65689 A2	28-07-1994
			IL	107884 A	10-03-1998
			JP	2106879 C	06-11-1996
			JP	6211810 A	02-08-1994
			JP	8026006 B	13-03-1998
			NO	934502 A	13-06-1994
			NZ	250347 A	21-12-1996
			PH	30118 A	27-12-1996
			US	5420129 A	30-05-1996
EP 0379806	A	01-08-1990	AT	136542 T	15-04-1996
			AU	629595 B2	08-10-1992
			AU	4732989 A	05-07-1990
			CA	2006944 A1	29-06-1990
			CN	1045390 A	19-09-1990
			DE	68926232 D1	15-05-1996
			DE	68926232 T2	17-10-1996
			HU	52769 A2	28-08-1990
			KR	9203129 B1	20-04-1992
			US	5147876 A	15-09-1992
WO 03099773	A	04-12-2003	AU	2003248549 A1	12-12-2003
			CA	2485681 A1	04-12-2003
			EP	1507756 A1	23-02-2005
			JP	2005526857 T	08-09-2005
			ZA	200409131 A	12-07-2005
EP 0633259	A	11-01-1995	AT	175669 T	15-01-1999
			AU	678467 B2	29-05-1997
			AU	6594894 A	05-01-1998
			BG	61691 B1	31-03-1998
			BG	98880 A	31-05-1995
			BR	1100089 A3	14-03-2000
			BR	9402558 A	28-03-1995
			CA	2125730 A1	29-12-1994
			CN	1106007 A	02-08-1995
			CZ	9401573 A3	18-01-1995
			DE	59407626 D1	25-02-1999
			DK	633259 T3	06-09-1999
			ES	2127860 T3	01-05-1999
			FI	943084 A	29-12-1994
			GR	3029874 T3	30-07-1999
			HR	940370 A1	31-12-1996
			HU	67636 A2	28-04-1995
			HU	9500298 A3	28-08-1995
			JP	2545200 B2	16-10-1996
			JP	7017972 A	20-01-1995
			LT	1979 A	31-01-1995

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/006649

11

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la Familia de patentes	Fecha de publicación
---	----------------------	--------------------------------------	----------------------

EP 0633259	A	LV 11175 A	20-04-1996
		LV 11175 B	20-06-1996
		NO 942428 A	29-12-1994
		NZ 260842 A	28-05-1996
		PH 30688 A	16-09-1997
		PL 304007 A1	09-01-1995
		PL 177031 B1	30-09-1999
		RO 114325 B	30-03-1999
		RU 2142457 C1	10-12-1999
		SG 43888 A1	14-11-1997
		SK 77994 A3	08-03-1995
		TW 394761 B	21-06-2000
		ZA 9404434 A	03-01-1995

WO 0190091	A	29-11-2001	AU 6093101 A	03-12-2001
			AU 6093201 A	03-12-2001
			AU 6283001 A	03-12-2001
			AU 6283101 A	03-12-2001
			AU 6445601 A	03-12-2001
			BR 0111099 A	15-04-2003
			CA 2408142 A1	29-11-2001
			CA 2408144 A1	29-11-2001
			CA 2408783 A1	29-11-2001
			CA 2409697 A1	29-11-2001
			CN 1430615 A	16-07-2003
			CN 1430614 A	16-07-2003
			CN 1437588 A	20-08-2003
			CN 1438997 A	27-08-2003
			DE 1283831 T1	14-08-2003
			EA 5274 B1	30-12-2004
			EP 1283831 A1	19-02-2003
			EP 1283832 A1	19-02-2003
			EP 1283834 A1	19-02-2003
			EP 1283833 A1	19-02-2003
			HK 1056878 A1	16-09-2005
			HU 0302435 A2	29-12-2003
			JP 2003534336 T	18-11-2003
			JP 2003534337 T	18-11-2003
			JP 2003534338 T	18-11-2003
			JP 2003534339 T	18-11-2003
			MX PA02011632 A	05-05-2004
			NO 20025585 A	23-12-2002
			NO 20025586 A	21-01-2003
			NO 20025587 A	21-01-2003
			NO 20025588 A	20-12-2002
			NZ 522506 A	27-08-2004
			NZ 522507 A	26-11-2004
			NZ 522538 A	24-09-2004
			NZ 522591 A	24-09-2004
			PL 360137 A1	06-09-2004
			WO 0190093 A1	29-11-2001
			WO 0190090 A1	29-11-2001
			WO 0190094 A1	29-11-2001
			WO 0190092 A1	29-11-2001
			US 2003176476 A1	18-09-2003
			US 2003199501 A1	23-10-2003
			US 2003186689 A1	04-09-2003
			US 2004224996 A1	11-11-2004

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/006649

12

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, RN 439108-36-8 17 July 2002 (2002-07-17), XPO02361363 retrieved from STN abstract	1
X	DATABASE REGISTRY 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, RN 478039-74-6 3 January 2003 (2003-01-03), XPO02361364 retrieved from STN abstract	1
X	DATABASE REGISTRY 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, RN 478046-56-9 3 January 2003 (2003-01-03), XPO02361365 retrieved from STN abstract	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOEDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE, Database-Accession no 261666 (BRN) XPO02361366 abstract & JUSTUS LIEBIGS ANN CHEM., vol 580, 1953, pages 225-233,	1
Y	WO 03/099773 A (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC, FLEMING, PAUL, HARRIMAN, GERALDINE, C) 4 December 2003 (2003-12-04) page 26, compound 52, page 42, last paragraph, claim 1	1-13, 17-25
Y	EP 0 633 259 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 11 January 1995 (1995-01-11) page 7, line 12 - line 23, claims 1,23-25	1-13, 17-25
A	WO 01/90091 A (BIOVITRUM AB, BARF, TJEERD, NILSSON, MARIANNE, KURZ, GUIDO, VALLGAARDA) 29 November 2001 (2001-11-29) abstract, claims 1,6,12	1,18-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/006649

13

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☒ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely:
Although claims 24 and 25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos. because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- 3 ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/006649

14

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0601386 A	15-06-1994	AT 232204 T	15-02-2003
		AU 669019 B2	23-05-1996
		AU 5218993 A	23-06-1994
		CA 2110944 A1	11-06-1994
		CN 1095375 A	23-11-1994
		CZ 9302684 A3	15-06-1994
		DE 59310329 D1	13-03-2003
		DK 601386 T3	26-05-2003
		ES 2190430 T3	01-08-2003
		FI 935555 A	11-06-1994
		HU 65689 A2	28-07-1994
		IL 107884 A	10-03-1998
		JP 2106879 C	06-11-1996
		JP 6211810 A	02-08-1994
		JP 8026006 B	13-03-1996
		NO 934502 A	13-06-1994
		NZ 250347 A	21-12-1995
		PH 30118 A	27-12-1996
		US 5420129 A	30-05-1995
EP 0379806 A	01-08-1990	AT 136542 T	15-04-1996
		AU 629595 B2	08-10-1992
		AU 4732989 A	05-07-1990
		CA 2006944 A1	29-06-1990
		CN 1045390 A	19-09-1990
		DE 68926232 D1	15-05-1996
		DE 68926232 T2	17-10-1996
		HU 52769 A2	28-08-1990
		KR 9203129 B1	20-04-1992
		US 5147876 A	15-09-1992
WO 03099773 A	04-12-2003	AU 2003248549 A1	12-12-2003
		CA 2485681 A1	04-12-2003
		EP 1507756 A1	23-02-2005
		JP 2005526857 T	08-09-2005
		ZA 200409131 A	12-07-2005
EP 0633259 A	11-01-1995	AT 175669 T	15-01-1999
		AU 678467 B2	29-05-1997
		AU 6594894 A	05-01-1995
		BG 61691 B1	31-03-1998
		BG 98880 A	31-05-1995
		BR 1100089 A3	14-03-2000
		BR 9402558 A	28-03-1995
		CA 2125730 A1	29-12-1994
		CN 1106007 A	02-08-1995
		CZ 9401573 A3	18-01-1995
		DE 59407626 D1	25-02-1999
		DK 633259 T3	06-09-1999
		ES 2127850 T3	01-05-1999
		FI 943084 A	29-12-1994
		GR 3029874 T3	30-07-1999
		HR 940370 A1	31-12-1996
		HU 67636 A2	28-04-1995
		HU 9500298 A3	28-08-1995
		JP 2545200 B2	16-10-1996
		JP 7017972 A	20-01-1995
		LT 1979 A	31-01-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP2005/006649

15

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0633259	A		LV 11175 A	20-04-1996
			LV 11175 B	20-06-1996
			NO 942428 A	29-12-1994
			NZ 260842 A	28-05-1996
			PH 30688 A	16-09-1997
			PL 304007 A1	09-01-1995
			PL 177031 B1	30-09-1999
			RO 114325 B	30-03-1999
			RU 2142457 C1	10-12-1999
			SG 43888 A1	14-11-1997
			SK 77994 A3	08-03-1995
			TW 394761 B	21-06-2000
	ZA 9404434 A	03-01-1995		
WO 0190091	A	29-11-2001	AU 6093101 A	03-12-2001
			AU 6093201 A	03-12-2001
			AU 6283001 A	03-12-2001
			AU 6283101 A	03-12-2001
			AU 6445601 A	03-12-2001
			BR 0111099 A	15-04-2003
			CA 2408142 A1	29-11-2001
			CA 2408144 A1	29-11-2001
			CA 2408783 A1	29-11-2001
			CA 2409697 A1	29-11-2001
			CN 1430615 A	16-07-2003
			CN 1430614 A	16-07-2003
			CN 1437588 A	20-08-2003
			CN 1438997 A	27-08-2003
			DE 1283831 T1	14-08-2003
			EA 5274 B1	30-12-2004
			EP 1283831 A1	19-02-2003
			EP 1283832 A1	19-02-2003
			EP 1283834 A1	19-02-2003
			EP 1283833 A1	19-02-2003
			HK 1056878 A1	16-09-2005
			HU 0302435 A2	29-12-2003
			JP 2003534336 T	18-11-2003
			JP 2003534337 T	18-11-2003
			JP 2003534338 T	18-11-2003
			JP 2003534339 T	18-11-2003
			MX PA02011632 A	05-05-2004
			NO 20025585 A	23-12-2002
			NO 20025586 A	21-01-2003
			NO 20025587 A	21-01-2003
			NO 20025588 A	20-12-2002
			NZ 522506 A	27-08-2004
			NZ 522507 A	26-11-2004
			NZ 522538 A	24-09-2004
			NZ 522591 A	24-09-2004
			PL 360137 A1	06-09-2004
			WO 0190093 A1	29-11-2001
			WO 0190090 A1	29-11-2001
			WO 0190094 A1	29-11-2001
			WO 0190092 A1	29-11-2001
			US 2003176476 A1	18-09-2003
			US 2003199501 A1	23-10-2003
			US 2003166689 A1	04-09-2003
			US 2004224996 A1	11-11-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



16

(43) Fecha de Publicación Internacional
5 de Enero de 2006 (05.01 2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/000371 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 239/69,
401/12 409/12, 413/12, 409/14 239/42 A61K 31/505
A61P 3/00

(74) Agente WASCHBÜSCH Klaus Grenzacherstrasse 124 CH-4070
Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP2005/006649

(22) Fecha de Registro Internacional 20 de Junio de 2005
(20 06.2005)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad
04102999 2 28 de junio de 2004 (28 06.2004) EP

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto US)
F HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]
Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)

(72) Inventor; e

(73) Inventor/solicitante (para US solamente) AMREIN, Kurt
[CH/CH] Lettenweg 8 CH-4452 Itingen (CH)
HUNZIKER, Daniel [CH/CH] Buerklistrasse 14 CH
4313 Mochlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH]
Sonnmatweg 42, CH-4410 Liestal (CH). MAYWEG,
Alexander [DE/DE] Hangstrasse 34 79539 Loerrach
(DE) NEIDHART, Werner [DE/FR] 9 rue du Steinler,
F-68220 Hagenthal-le-Bas (FR).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección nacional requerida) AE, AG AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY BZ, CA, CH, CN CO CR, CU
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM HR, HU ID IL, IN IS JP KE, KG KM, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS LT LU LV MA, MD MG, MK, MN MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT RO RU SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM TN TR, TT TZ, UA,
UG US, UZ, VC, VN YU ZA ZM ZW

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección regional requerida) ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG ZM, ZW), Eursiatica
(AM AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS,
IT LT LU MC, NL, PL, PT RO SE, SI SK, TR), OAPI (BF,
BJ CF CG CI, CM, GA, GN GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)

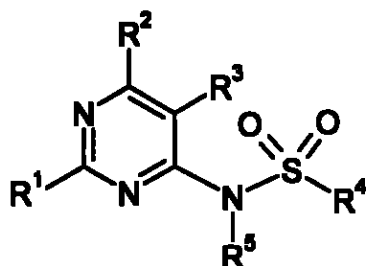
Publicado

Con reporte de Búsqueda Internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional
27 de abril de 2006

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas refiéranse a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT

(54) Título DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE 11BETA-HSD1



(57) Resumen Los compuestos de la fórmula (I) así como las sales y
ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que de R¹ a R⁵
tienen los significados definidos en la reivindicación 1 pueden utilizarse
en forma de composiciones farmacéuticas

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/000371 A3

(51) International Patent Classification⁷ C07D 239/49
401/12, 409/12, 413/12, 409/14, 239/42, A61K 31/505
A61P 3/00

(21) International Application Number
PCT/EP2005/006649

(22) International Filing Date 20 June 2005 (20.06.2005)

(23) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data.
04102999 2 28 June 2004 (28.06.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F.HOFF
MANN LA ROCHE AG [CH/CH] Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor,¹

(75) Inventor/Applicants (for US only) AMREIN, Kurt
[CH/CH] Lettenweg 8, CH-4452 Itingen (CH). HUN
ZIKER, Daniel [CH/CH] Buerklistrasse 14, CH-4313
Mochlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH] Sommerweg
42, CH-4410 Liestal (CH) MAYWEG, Alexander
[DE/DE] Hungstrasse 34, 79539 Loerrach (DE). NEI
DHART, Werner [DE/FR] 9 rue du Steinler F-68220
Hagenthal le-Bas (FR)

(74) Agent WASCHBÜSCH, Klaus, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available) AE, AG, AL, AM,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

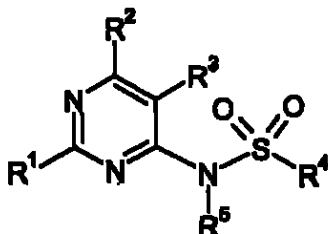
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), European (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report.
27 April 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES AS 11BETA HSD1 INHIBITORS



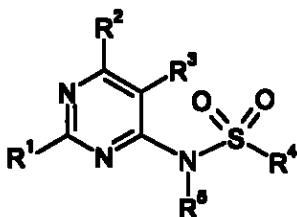
(I)

(57) Abstract. Compounds of formula (I), as well as pharmaceutically
acceptable salts and esters thereof, wherein R¹ to R⁶ have the signifi-
cance given in claim 1 can be used in the form of pharmaceutical com-
positions.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

1 Compuestos de la fórmula I



(I)

en la que

- 5 R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, amino o aminoalquilo,
- R² es hidrógeno, alquilo o arilo,
- 10 R³ es hidrógeno, alquilo o arilo,
- R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo o tiomorfolilo, en los que fenilo naftilo tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo y tiomorfolilo están opcionalmente sustituido por uno o varios
- 15 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, ciano, trifluormetilo, arilo, arilalquilo, ariloxi oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo,
- 20 R⁵ es hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilalquilo o aminocarbonilalquilo,
- y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- y de la están excluidas:

la N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida,
la 2-cloro-N-(2-metil-4-pirimidinil)-p-toluenosulfonamida,
la N-(2-(dimetilamino)-6-metil-5-propil-4-pirimidinil)-
bencenosulfonamida, y

5 la 2, 4, 5-tricloro-N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-
bencenosulfonamida

2 Compuestos según la reivindicación 1, en los que
R¹ es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilal-
coxialquilo heterociclilo, heterociclilalquilo arilo,
10 arilalquilo, ariloxialquilo, amino o aminoalquilo,
R² es hidrógeno o alquilo,
R³ es hidrógeno o alquilo, y
R⁴ es hidrógeno o alquilo

3 Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los
15 que R¹ es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquil-
alcoxialquilo, heterociclilo heterociclilalquilo o arilo

4 Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones de 1 a 3, en los que R¹ es metilo etilo, ciclopro-
pilo, ciclobutilo, isopropilo tert-butilo, metoximetilo,
20 ciclopropilmetoximetilo, 2-metil-tiazolilo, morfolinilmetilo
o fenilo

5 Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones de 1 a 4, en los que R² es hidrógeno

6 Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
25 ciones de 1 a 5, en los que R³ es metilo

7 Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones de 1 a 6, en los que R⁴ es hidrógeno

8 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R³ es hidrógeno

9 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R⁵ es metilo

5 10 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo o piperidilo en los que fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo y piperidilo están opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia
10 entre sí entre alquilo halógeno, alcoxi, trifluormetilo arilo, oxazolilo y piridinilo

11 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en los que R⁴ es fenilo sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí
15 entre alquilo, cicloalquilo halógeno, alcoxi, trifluormetilo, fenilo y oxazolilo

12 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en los que R⁴ es fenilo, naftilo, quinolilo o piperidilo

20 13 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en los que R⁴ es tiofenilo, morfolilo o tiomorfolilo, en los que tiofenilo, morfolilo y tiomorfolilo están opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo cicloal-
25 quilo, halógeno alcoxi, ciano, trifluormetilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, oxazolilo, piridinilo pirimidinilo, pirazolilo imidazolilo y tiazolilo

31

14 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 elegidos entre

3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,

5 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluorobencenosulfonamida,

10 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,

(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,

(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido quinolina-8-sulfónico,

15 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida,

N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida,

20 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-5-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida,

5-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida,

25 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,

- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-
bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bence-
nosulfonamida,
5 2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 4,5-dicloro-
tiofeno-2-sulfónico
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
10 tiofeno-2-sulfónico,
3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida,
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluormetil-benceno-
sulfonamida
15 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-
sulfonamida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-
2-sulfónico,
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluormetil-benceno-
20 sulfonamida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido piperidina-1-
sulfónico,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico,
25 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-
sulfónico,
2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida

- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosul-
fonamida
- N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-3,4-dicloro-bencenosul-
fonamida,
- 5 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-benceno-
sulfonamida,
(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico
- N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosul-
10 fonamida,
N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-(1 3-oxazol-5-il)-
bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosul-
15 fonamida,
4-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosul-
fonamida
3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida,
- 20 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico,
(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
tiofeno-2-sulfónico
2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-
25 bencenosulfonamida,
3,4-dicloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida,

- 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 3-cloro-2-metil-N-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 5 (2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida,
- 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida,
- 10 (2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 3-cloro-2-metil-N-(2-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida, y
- 3-cloro-2-metil-N-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida
- 15 16 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, elegidos entre
- 3-cloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- (2,5,6-trimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 20 4,5-dicloro-2-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 2,4-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 25 2-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 4-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida,
- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-5-metil-
bencenosulfonamida,
- 5 2,5-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-
tiofeno-2-sulfónico,
- 2,4-dicloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-
10 bencenosulfonamida,
4-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-
bencenosulfonamida,
N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,4-dimetoxi-bencenosul-
fonamida,
- 15 3-cloro-N-(2-ciclopentil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida,
(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-fenil-
tiofeno-2-sulfónico,
3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-il)-2-metil-
20 bencenosulfonamida,
2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-(2-isopropil-pirimidin-4-
il)-amino]-N,N-dimetil-acetamida
N-bencil-3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-
bencenosulfonamida,
- 25 3-cloro-N-ciclopropilmetil-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-
2-metil-bencenosulfonamida y
3-cloro-2-metil-N-(6-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfona-
mida

27

16 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 elegido entre

3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,

5 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida,

10 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,

(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico

5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;

15 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida,

20 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;

2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,

(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-iltiofeno-2-sulfónico,

25 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

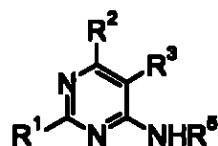
28

- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfo-
namida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-
2-sulfónico
- 5 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluormetil-bencenosulfo-
namida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfó-
10 nico,
2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfona-
mida,
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosulfona-
mida,
- 15 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-oxazol-5-il-bencenosulfona-
mida,
3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfona-
mida,
- 20 3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfo-
namida
(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico,
(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
25 tiofeno-2-sulfónico,
2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-benceno-
sulfonamida,

3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-benceno-sulfonamida, y

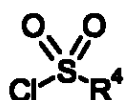
3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-benceno-sulfonamida

- 5 17 Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



A

en presencia de un compuesto de la fórmula



10

en las que de R¹ a R⁵ tienen los significados definidos en la reivindicación 1

- 18 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para el uso como sustancias terapéuticamente
15 activas

- 19 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y la terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-
20 hidroxiesteroide-deshidrogenasa-1 (11bHSD1)

20 Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 y un excipiente terapéuticamente inerte

21 El uso de un compuesto según una cualquiera de las 5 reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes, obesidad, desórdenes de comida dislipidemia e hipertensión

22 El uso de un compuesto según una cualquiera de las 10 reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes de tipo II

23 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, cuando se obtiene con arreglo al proceso de la reivindicación 17

15 24 Un método para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes, la obesidad, los desórdenes de comida, la dislipidemia e hipertensión, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16

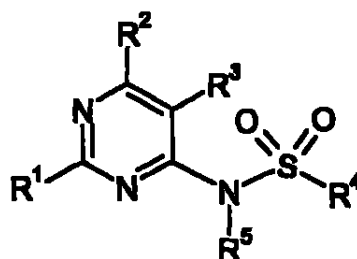
20 25 Un método para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16

25 26 La invención tal como se ha descrito antes

CLAIMS

31

1 Compounds of formula I



(I)

5 wherein

R¹ is alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkoxy, alkoxyalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, aryloxyalkyl, amino or aminoalkyl,

R² is hydrogen, alkyl or aryl,

R³ is hydrogen, alkyl or aryl,

10 R⁴ is phenyl, naphthyl, thiophenyl, quinolyl, piperidyl, morpholyl or thiomorpholyl, wherein phenyl, naphthyl, thiophenyl, quinolyl, piperidyl, morpholyl and thiomorpholyl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from alkyl, cycloalkyl, halogen, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, aryl, arylalkyl, aryloxy, oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, imidazolyl and thiazolyl,

15

R⁵ is hydrogen, alkyl, aralkyl, cycloalkylalkyl or aminocarbonylalkyl,

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof;

and, wherein

N-(2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)-benzenesulfonamide;

20 2-chloro-*N*-(2-methyl-4-pyrimidinyl)-*p*-toluenesulfonamide;

N-(2-(dimethylamino)-6-methyl-5-propyl-4-pyrimidinyl)-benzenesulfonamide; and
2, 4, 5-trichloro-N-(2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)-benzenesulfonamide
are excluded

32

- 2 Compounds according to claim 1, wherein
- 5 R^1 is alkyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, aryloxyalkyl, amino or aminoalkyl,
- R^2 is hydrogen or alkyl,
- R^3 is hydrogen or alkyl, and
- R^5 is hydrogen or alkyl
- 10 3 Compounds according to claim 1 or 2, wherein R^1 is alkyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl or aryl.
4. Compounds according to any one of claims 1 to 3, wherein R^1 is methyl, ethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, isopropyl, tert.butyl, methoxymethyl, cyclopropylmethoxymethyl, 2-methyl-thiazolyl, morpholinylmethyl or phenyl.
- 15 5 Compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein R^2 is hydrogen.
- 6 Compounds according to any one of claims 1 to 5, wherein R^2 is methyl
- 7 Compounds according to any one of claims 1 to 6, wherein R^3 is hydrogen
- 8 Compounds according to any one of claims 1 to 7, wherein R^5 is hydrogen.
- 9 Compounds according to any one of claims 1 to 7, wherein R^5 is methyl.
- 20 10 Compounds according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 is phenyl, naphthyl, thiophenyl, quinolyl or piperidyl, wherein phenyl, naphthyl, thiophenyl, quinolyl and piperidyl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from alkyl, halogen, alkoxy, trifluoromethyl, aryl, oxazolyl and pyridinyl.

- 11 Compounds according to any one of claims 1 to 10, wherein R⁴ is phenyl substituted with one or more substituents independently selected from alkyl, cycloalkyl, halogen, alkoxy, trifluoromethyl, phenyl and oxazolyl.
- 12 Compounds according to any one of claims 1 to 11, wherein R⁴ is phenyl, naphthyl,
5 quinolyl or piperidyl.
- 13 Compounds according to any one of claims 1 to 10, wherein R⁴ is thiophenyl, morpholyl or thiomorpholyl, wherein thiophenyl, morpholyl and thiomorpholyl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from alkyl, cycloalkyl, halogen, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, aryl, arylalkyl, aryloxy,
10 oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, imidazolyl and thiazolyl.
14. Compounds according to any one of claims 1 to 13 selected from
- 3-Chloro-2-methyl-N-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-(2-Cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;
- 15 Naphthalene-2-sulfonic acid (2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- Biphenyl-4-sulfonic acid (2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- Quinoline-8-sulfonic acid (2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- N-(2-Cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
- N-(2-Cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 20 N-(2-Cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-3-methoxy-benzenesulfonamide;
- N-(2-Cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methoxy-benzenesulfonamide;
- 5-Chloro-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methoxy-benzenesulfonamide;
- 5-Fluoro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide,

- 3,4-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-(1 3-oxazol-5-yl)-benzenesulfonamide;
2,4-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide;
2,3-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
5 4,5-Dichloro-thiophene-2-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
5-Pyridin-2-yl-thiophene-2-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
3-Chloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide,
N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
10 5-Chloro-thiophene-2-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
Piperidine-1-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
Naphthalene-2-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide,
Biphenyl-4-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
15 2,5-Difluoro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-3,4-dimethoxy-benzenesulfonamide;
N-(2-tert-Butyl-pyrimidin-4-yl)-3,4-dichloro-benzenesulfonamide;
N-(2-tert-Butyl-pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide,
Naphthalene-2-sulfonic acid (2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
20 N-(2-tert-Butyl-pyrimidin-4-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;
N-(2-tert-Butyl-pyrimidin-4-yl)-4-(1 3-oxazol-5-yl)-benzenesulfonamide;
3-Chloro-N-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

35

- 2,4-Dichloro-N-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide;
- 4-Chloro-N-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-(2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- Naphthalene-2-sulfonic acid (2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- 5 5-Pyridin-2-yl-thiophene-2-sulfonic acid (2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-amide,
- 2,4-Dichloro-N-(2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide,
- 3,4-Dichloro-N-(2-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide,
- 3-Chloro-N-(2-cyclopropylmethoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide,
- 10 3-Chloro-2-methyl-N-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
- Naphthalene-2-sulfonic acid (2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- 3-Chloro-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-N-dimethyl-benzenesulfonamide;
- 3,4-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzenesulfonamide,
- 15 3-Chloro-2-methyl-N-(2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide, and
- 3-Chloro-2-methyl-N-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzenesulfonamide.
- 15 Compounds according to any one of claims 1 to 13 selected from
- 3-Chloro-N-(2-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 20 Naphthalene-2-sulfonic acid (2,5,6-trimethyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- 4,5-Dichloro-2-fluoro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide,
- 2,4-Difluoro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
- 2-Chloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;

- 4-Chloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide,
2,4-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
2,4-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-5-methyl-benzenesulfonamide,
5 2,5-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
3-Bromo-5-chloro-thiophene-2-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
2,4-Dichloro-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide;
4-Chloro-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide,
N-(2-Cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2,4-dimethoxy-benzenesulfonamide;
10 3-Chloro-N-(2-cyclopentyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
5-Phenyl-thiophene-2-sulfonic acid (2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide,
3-Chloro-N-(2-cyclopropylmethoxy-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-
benzenesulfonamide;
2-[(3,4-Dichloro-benzenesulfonyl)-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amino]-N,N-
16 dimethyl-acetamide;
N-Benzyl-3-chloro-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-cyclopropylmethyl-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-
benzenesulfonamide and
20 3-Chloro-2-methyl-N-(6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide.
16 Compounds according to any one of claims 1 to 15 selected from
3-Chloro-2-methyl-N-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
3-Chloro-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
N-(2-Cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide,

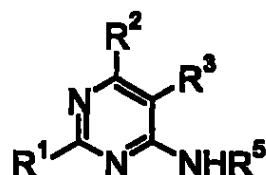
- Naphthalene-2-sulfonic acid (2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- Biphenyl-4-sulfonic acid (2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide,
- 5-Fluoro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 3,4-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
- 5 N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-(1,3-oxazol-5-yl)-benzenesulfonamide,
- 2,4-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide,
- 2,3-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide;
- 5-Pyridin-2-yl-thiophene-2-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- 3-Chloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 10 N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
- N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 5-Chloro-thiophene-2-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
- Naphthalene-2-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- 15 Biphenyl-4-sulfonic acid (2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-amide,
- 2,5-Difluoro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide,
- N-(2-Isopropyl-pyrimidin-4-yl)-3,4-dimethoxy-benzenesulfonamide;
- N-(2-tert-Butyl-pyrimidin-4-yl)-4-oxazol-5-yl-benzenesulfonamide,
- 3-Chloro-N-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 20 2,4-Dichloro-N-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-(2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- Naphthalene-2-sulfonic acid (2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-amide;
- 5-Pyridin-2-yl-thiophene-2-sulfonic acid (2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-amide;

2,4-Dichloro-N-(2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-2-N-dimethyl-benzenesulfonamide,
and

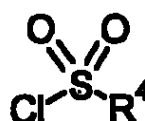
3,4-Dichloro-N-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzenesulfonamide.

- 5 17 A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 16 comprising the reaction of a compound according to formula



A

in the presence of a compound according to formula



- 10 wherein R¹ to R⁵ are defined as in claim 1
- 18 Compounds according to any one of claims 1 to 16 for use as therapeutically active substance
- 19 Compounds according to any one of claims 1 to 16 for the preparation of medicaments for the prophylaxis and therapy of illnesses which are caused by disorders associated with the enzyme 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase1 (11bHSD1)
- 15 (11bHSD1)
- 20 A pharmaceutical composition comprising a compound in accordance with any one of claims 1 to 16 and a therapeutically inert carrier
- 21 The use of a compound according to any one of claims 1 to 16 for the preparation of medicaments for the treatment and prophylaxis of diabetes, obesity, eating disorders, dyslipidaemias and hypertension.
- 20



- 22 The use of a compound according to any one of claims 1 to 16 for the preparation of medicaments for the treatment and prophylaxis of diabetes Type II
- 23 A compound according to any one of claims 1 to 16, when manufactured according to a process of claim 17
- 5 24 A method for the treatment and prophylaxis of diabetes, obesity, eating disorders, dyslipidaemia and hypertension, which method comprises administering an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 16
- 25 A method for the treatment and prophylaxis of diabetes Type II, which method comprises administering an effective amount of a compound as defined in any one
10 of claims 1 to 16
- 26 The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

40

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22555	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																	
Solicitud Internacional No PCT/EP 2005/006649	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20 06 2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28 06 2004																
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV C07D239/42																		
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG																		
1 Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36 2 Este REPORTE consta de un total de <u>8</u> hojas, incluyendo esta carátula 3 Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas) ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)																		
4 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems <table border="0"> <tr> <td>☒ Casilla No I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒ Casilla No I	Bases del Reporte	☐ Casilla No II	Prioridad	☒ Casilla No III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐ Casilla No IV	Falta de unidad de invención	☒ Casilla No V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐ Casilla No VI	Ciertos documentos citados	☐ Casilla No VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒ Casilla No VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Casilla No I	Bases del Reporte																	
☐ Casilla No II	Prioridad																	
☒ Casilla No III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																	
☐ Casilla No IV	Falta de unidad de invención																	
☒ Casilla No V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																	
☐ Casilla No VI	Ciertos documentos citados																	
☐ Casilla No VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																	
☒ Casilla No VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																	
Fecha de presentación de la demanda 27 12 2005	Fecha de terminación de este reporte 28 06 2006																	
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office-Grischuner Str 103 D-10958 Berlin Tel +49 30 25901-0 Fax +49 30 25901-840	Funcionario autorizado Rufet, J Teléfono No +49 30 25901-																	

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Abril 2005)

025

Casilla No. I Bases del reporte

1 Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, en el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte)

Descripción, páginas

1-43 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-26 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3 ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No
PCT/EP2005/006649

42

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos 1 parcialmente y 24,25 con respecto a la aplicabilidad industrial

porque

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*)

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa

☒ no se ha establecido reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones 1 parcialmente y 24,25 con respecto a la aplicabilidad industrial

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

☐ ver hoja separada para detalles adicionales

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
 PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No
 PCT/EP2005/006649

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)
 Si Reivindicaciones 2-9,13-16,22,25,26
 No Reivindicaciones 1,10-12,17-21,23,24

Nivel inventivo (IS)
 Si Reivindicaciones
 No Reivindicaciones 1-26

Aplicabilidad industrial (IA)
 Si Reivindicaciones 1-23,26
 No Reivindicaciones

2 Citaciones y explicaciones (Norma 70 7)

ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas

ver hoja separada

43

Re Ítem III

1 Esta Autoridad considera que la materia objeto de las reivindicaciones 23-24 está cubierta por las disposiciones de la Regla 67 1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT)

Para la evaluación de la aplicabilidad industrial de las presentes reivindicaciones 23-24, no existe un criterio unificado en el PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicables las reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico. Sin embargo, podrá permitir reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

2 Las presentes reivindicaciones 1-13, 18-23 se relacionan con un número extremadamente grande de posibles compuestos, composiciones y usos de los mismos, dado que no se da la posición de unión al grupo S(O)₂- de R⁴ cuando es un grupo heterocíclico (tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo o tiomorfolilo), por lo tanto, abarca un gran variedad de posibilidades estructurales aún no exploradas por el Solicitante, cuyo efecto no puede ser previsto con respecto al problema a resolver. Adicionalmente, se encuentra el sustento de acuerdo con el Artículo 6 del PCT y/o revelación de acuerdo con el Artículo 5 del PCT, solamente para una proporción muy pequeña de los compuestos reivindicados.

En el presente caso, las reivindicaciones carecen de sustento y la solicitud de revelación, a tal punto que fue imposible realizar una búsqueda significativa sobre todo el alcance.

El reporte internacional de búsqueda no ha sido establecido para la parte de las reivindicaciones 1-12, 18-23 que aparentemente no tiene sustento ni han sido reveladas.

Por consiguiente, el examen se ha llevado a cabo sólo para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen tener sustento y haber sido reveladas (Art. 34(4)(a)(ii) del PCT) y las cuales han sido buscadas (Regla 66 1 (e) del PCT), es decir, aquellas partes relacionadas con los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1, en donde R⁴ es fenilo, naftilo, 2 o 3-tiofenilo, 2 a 8-quinolilo, 1-piperidilo, 1-morfolilo o 1-tiomorfolilo.

Re Ítem V

1 Se hace referencia a los siguientes documentos

- D1 EP 0 601 386 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) Junio 15, 1994
D2 EP 0 379 806 A (MITSUI PETROCHEMICAL IND, LTD) Agosto 1, 1990
D3 REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] RN 439108-35-7, Julio 17, 2002
D4 REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] RN 439108-36-8, Julio 17, 2002
D5 REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] RN 478039-74-6, Enero 3, 2003
D6 REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] RN 478046-56-9, Enero 3, 2003
D7 BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN Acceso a la base de datos no 261666 (BRN)
D8 WO 01/90091 A (BIOVITRIUM AB) Noviembre 29, 2001
D9 WO 03/099773 A (MILLENMUM PHARMACEUTICALS) Diciembre 4, 2003
D10 EP 0633259 A (F HOFFMANN-LA ROCHE) Enero 11, 1995

2 Novedad

2.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, puesto que la materia objeto de las reivindicaciones 1, 10-12, 17-21, 23 y 24, a la luz del Artículo 33(2) del PCT, no es nueva en vista de las enseñanzas de D1-D7 (ver especialmente los pasajes citados en el reporte de búsqueda)

2.2 El documento D1 revela también una familia de compuestos definidos por una fórmula estructural general que se solapa con la familia de compuestos definida por la fórmula general (I) de la presente reivindicación 1, ver D1, especialmente la fórmula (I) de la reivindicación 1 donde

- R^4 (corresponde al presente R^1) es alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior, aminoalquilo, amino, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo,
- $n=0$
- Y es alquilo C_{1-4}
- Fenilo sustituido con R^{5-8} corresponde al presente R^4

Se señala que el área de solapamiento no puede ser considerada como pequeña y que los compuestos de D1 son útiles para tratar la hipertensión (ver D1, página 3, l 5-7)

2.3 El documento D2 revela un compuesto (ver compuesto 2008 de la página 25) así como una familia de compuestos que caen dentro del alcance de la presente reivindicación 1, ver especialmente la reivindicación 1, fórmula (I) en donde

- X (corresponde al presente R^1) representa un grupo heterocíclico (morfolilo, piperazinilo, etc)

-Y es NR^6R^7 en donde R^6 es hidrógeno y R^7 un grupo tosilo,

- R^1 es hidrógeno o alquilo inferior,

- y Z es hidrógeno o alquilo inferior

Los compuestos de D2 son usados en el tratamiento de la neurodegeneración (ver la presente descripción página 4, líneas 15-16),

2 4 Los documentos D3-D7 describen compuestos específicos (ver resúmenes) que caen dentro del alcance de la reivindicación 1 Sin embargo, no se menciona el uso de estos

2 5 El documento D8 se refiere también a compuestos sulfonamida útiles como inhibidores de la 11-beta-hidroxí esteroide deshidrogenada tipo 1 (11b-HSD1) la cual tiene un grupo tiazol-2-il en vez de un grupo pirimidin-4-il en su estructura.

2 6 Los documentos D9-D10 revelan compuestos N-(pirimid-4-il)-bencenosulfonamida sustituidos, estructuralmente muy similares, que difieren de los compuestos reivindicados en la naturaleza del sustituyente R^3 para D9 (-c(o)fenil, o-fenil, s-fenil) y en la naturaleza del sustituyente R^2 para D10 Se señala que los compuestos de D9 y D10 también son útiles para tratar la diabetes (ver D9, página 42, última oración, D10, página 7, l 12-23)

3 De acuerdo con la solicitud (ver especialmente página 4, líneas 12-16 de la descripción) el problema que subyace en la presente solicitud debe ser visto en la provisión de compuestos adicionales que pueden ser utilizados en la profilaxis y/o tratamiento de desórdenes metabólicos, obesidad, dislipidemia, hipertensión y/o diabetes así como glaucoma, cognición, Alzheimer y/o neurodegeneración

Se invita al Solicitante a enviar un nuevo conjunto de reivindicaciones cuya materia objeto se distinga claramente del arte previo D1-D7 y para la cual pueda verificarse la presencia de nivel inventivo de acuerdo con el Art 33(1)-(3)

Se debe hacer claridad en qué características distinguen la materia-objeto de estas nuevas reivindicaciones de cada uno de los documentos citados D1-D10 y qué problema técnico objetivo es resuelto de forma inesperada por estas características

A partir de la enseñanza técnica de D1 o D2 así como también combinando la enseñanza de D9 y D10 se considera que la materia objeto de las reivindicaciones 2-9, 13-16, 22 y 25 representa posibilidades obvias a partir de las cuales la persona versada en la materia podría hacer una selección, de acuerdo con las circunstancias, sin el ejercicio de la habilidad inventiva, para resolver el problema propuesto

47

Re Item VIII

La reivindicación 26 no contiene características técnicas y por lo tanto no cumple con el requisito dado por el Art 6 del PCT tomado en combinación con la Regla 6 3(a) del PCT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY 48

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70) /

Applicant's or agent's file reference Case 22555	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No PCT/EP2005/006649	International filing date (day/month/year) 20 06 2005	Priority date (day/month/year) 28 06 2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV C07D239A2		
Applicant F. HOFFMANN LA ROCHE AG ET AL		
1 This report is the International preliminary examination report established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 8 sheets including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES comprising a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto in electronic form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)		
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 27 12 2005	Date of completion of this report 28 06 2006	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority  European Patent Office, Geschw. Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 0 Fax +49 30 25901 840	Authorized officer Rufet, J Telephone No. +49 30 25901 	

49

Box No | Basis of the report

- 1 With regard to the language this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12 3 and 23 1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12 4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55 3)
- 2 With regard to the elements* of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*)

Description, Pages

1-43 as originally filed

Claims, Numbers

1-25 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims Nos
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*)
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*)
- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c))
- ☐ the description pages
 - ☐ the claims, Nos
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*)
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*)

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded "

15

Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos 1 partially and 24,25 with respect to industrial applicability
 because
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
 - ☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos 1 partially and 24 25 with respect to industrial applicability
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only do not comply with the technical requirements provided for in Annex C *bis* of the Administrative Instructions
 - ☐ See separate sheet for further details



5)

Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1	Statement				(
	Novelty (N)	Yes	Claims	2 9 13-16,22,25,26	
		No	Claims	1 10-12 17 21,23 24	
	Inventive step (IS)	Yes	Claims		
		No	Claims	1-26	
	Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-23,26	
		No	Claims		

2 Citations and explanations (Rule 70 7)
see separate sheet

Box No VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made
see separate sheet

15

Re Item III

1 Claims 23-24 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(i) PCT)

For the assessment of the presently worded claims 23-24 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also depend upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2 Present claims 1-13, 18-23 relate to an extremely large number of possible compounds, compositions and uses thereof, due to the fact that the attachment position of R4 being an heterocyclic group (thiophenyl, quinolyl, piperidyl, morpholyl or thiomorpholyl) to the S(O)₂-group is not given, thus embracing a great variety of structural possibilities not yet explored by the Applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem to be solved. Moreover, support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed.

In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the scope was impossible.

The international search report has not been established for the part of claims 1-12, 18-23 which appear not to be supported and disclosed.

Consequently, the examination has only been carried out for those parts of claims which appear to be supported and disclosed (Art. 34(4)(a)(ii) PCT) and which have been searched (Rule 66 1(e) PCT), namely those parts relating to the compounds of formula (I) of claim 1, wherein R4 is phenyl, naphthyl, 2 or 3-thiophenyl, 2 to 8-quinolyl, 1-piperidyl, 1-morpholyl or 1-thiomorpholyl.

Re Item V

1 Reference is made to the following documents

53

D1 EP 0 601 386 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 15 June 1994
D2 EP 0 379 806 A (MITSUI PETROCHEMICAL IND , LTD) 1 August 1990
D3 DATABASE REGISTRY [Online], RN 439108-35-7, 17 July 2002
D4 DATABASE REGISTRY [Online], RN 439108-36-8, 17 July 2002 (
D5 DATABASE REGISTRY [Online], RN 478039-74-6, 3 January 2003
D6 DATABASE REGISTRY [Online], RN 478046-56-9, 3 January 2003
D7 DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN, Database-Access no 261666 (BRN) D8
WO 01/90091 A (BIOVITRUM AB) 29 November 2001
D9 WO 03/099773 A (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS) 4 December 2003
D10 EP 0633259 A (F HOFFMANN-LA ROCHE) 11 January 1995

2 Novelty

2 1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1, 10-12, 17-21, 23 and 24 is in view of the teaching of D1-D7 (see especially the passages cited in the search report) not new in the sense of Article 33(2) PCT

2 2 Document D1 discloses also a family of compounds defined by a general structural formula which overlaps with the family of compounds defined by general formula (I) of present claim 1, see D1, especially formula (I) of claim 1 wherein

- R⁴ (corresponds to present R¹) is lower alkyl, alkoxy-lower alkyl, aminoalkyl, amino, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl,
- n = 0,
- Y is C1-C4 alkyl,
- R⁵⁻⁸ substituted phenyl corresponds to present R⁴

It is pointed out that the overlapping area cannot be considered to be small and that the compounds of D1 are useful for treating hypertension (see D1, page 3, l 5-7)

2 3 Document D2 discloses a compound (see compound 2008 of page 25) as well as a family of compounds falling under the scope of present claim 1, see especially claim 1, formula (I) wherein

- X (corresponds to present R¹) represents an heterocyclic group (morpholyl, piperaziny, etc),

- Y is NR₆R₇ wherein R₆ is hydrogen and R₇ a tosyl group,
- R₁ is hydrogen or lower alkyl,
- and Z is hydrogen or lower alkyl

The compounds of D2 are used in the treatment of neurodegeneration (see present description page 4, lines 15-16)

2 4 Documents D3-D7 describe specific compounds (see abstracts) falling under the scope of claim 1. However the use of these compounds is not mentioned

2 5 Document D8 refers also to sulfonamide compounds useful as inhibitors of 11-beta-hydroxy steroid dehydrogenase type 1 (11b-HSD1) which have a thiazol-2-yl group instead of a pyrimidin-4-yl group in their structure

2 6 Document D9-D10 discloses structurally very close substituted N-(pyrimidin-4-yl)-benzenesulfonamide compounds, which differ from the claimed compounds by the nature of the substituent R³ for D9 (-c(o)phenyl, o-phenyl, s-phenyl) and by the nature of the substituent R² for D10. It is pointed out that the compounds of D9 and D10 are also useful for treating diabetes (see D9, page 42, last sentence, D10, page 7, l. 12-23)

3 According to the application (see especially page 4, lines 12-16 of the description) the problem underlying the present application should be seen in the provision of further compounds which can be used in the prophylaxis and/or treatment of metabolic disorders, obesity, dyslipidemiae, hypertension and/or diabetes as well as glaucoma, cognition, Alzheimer and/or neurodegeneration

The Applicant is invited to submit a new set of claims the subject-matter of which is clearly distinguished from the prior art D1-D7 and for which the presence of an inventive step within the meaning of Art. 33(1)-(3) may be substantiated

It should be made clear which features distinguish the subject-matter of these new claims from each cited document D1-D10 and which objective technical problem is solved by these features in an unexpected manner

From the technical teaching of D1 or D2 as well as by combining the teaching of D9 and D10 the subject-matter of claims 2-9, 13-16, 22 and 25 is considered to represent obvious possibilities from which the skilled person would select, in accordance with circumstances, without the exercise of inventive skill, in order to solve the problem posed



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2005/006649

55

Re Item VIII

Claim 26 does not contain technical features and therefore it does not meet the requirement following from Art 6 PCT taken in combination with Rule 6 3(a) PCT

55

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

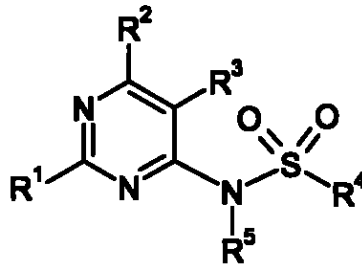
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE 11BETA-HSD1

5

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de la fórmula (I)



(I)

así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de
10 los mismos, en la que de R¹ a R⁵ tienen los significados
definidos en la reivindicación 1 pueden utilizarse en forma
de composiciones farmacéuticas

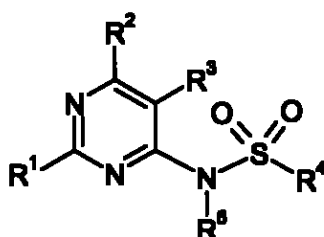
15

20

DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE 11BETA-HSD1

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina, útiles como inhibidores de 11b-HSD1 (T2D)

La invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula I y a sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos



(I)

en la que

- R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, alcoxi-
alquilo, cicloalquilalcoxialquilo, heterociclilo, hetero-
ciclilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, amino o
aminoalquilo,
R² es hidrógeno, alquilo o arilo,
R³ es hidrógeno, alquilo o arilo,
R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo, piperidilo, mor-
folilo o tiomorfolilo, en el que fenilo, naftilo, tiofe-
nilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo y tiomorfolilo están
opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes
elegidos con independencia entre sí entre alquilo, ciclo-
alquilo, halógeno, alcoxi, ciano, trifluormetilo, arilo,
arilalquilo, ariloxi, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo,
pirazolilo, imidazolilo y triazolilo,
R⁵ es hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilalquilo o
aminocarbonilalquilo,

59

y de la que están excluidas

la N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida,

la 2-cloro-N-(2-metil-4-pirimidinil)-p-toluenosulfonamida,

la N-(2-(dimetilamino)-6-metil-5-propil-4-pirimidinil)-

5 bencenosulfonamida, y

la 2, 4, 5-tricloro-N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-benceno-
sulfonamida

Los glucocorticoides (cortisol en los humanos, corti-
costeronas en los ratones y las ratas) son un grupo impor-
10 tante de adrenocorticosteroides que regulan muchos procesos
metabólicos y hemostáticos y constituyen un componente clave
de respuesta al estrés. Los glucocorticoides actúan a través
de los receptores intracelulares de glucocorticoides y, en
algunos tejidos, a través de receptores mineralocorticoides,
15 ambos son factores de transcripción nuclear. La acción de los
glucocorticoides en los tejidos diana depende no solo de las
concentraciones de esteroides en circulación y de la
expresión celular de los receptores, sino también de las
enzimas intracelulares que determinan de modo crítico hasta
20 qué punto los glucocorticoides van a tener acceso a los
receptores en formas activas. Las 11beta-hidroxiesteroide-
deshidrogenasas (11beta-HSD) catalizan la interconversión del
principal 11-hidroxi-glucocorticoide activo (cortisol en los
hombres) y sus metabolitos 11-ceto inactivos (cortisona en
25 los hombres).

La enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de
tipo 1 (11beta-HSD1) interconvierte los glucocorticoides
inactivos en activos, desempeñando un papel importante en la

2

modulación local de la concentración de agonistas celulares y de este modo en la activación de receptores de corticosteroides en los tejidos diana. En un estudio reciente realizado por F Hoffmann-La Roche se analizan las

5 diferencias de expresión genética en personas delgadas y obesas, empleando la tecnología de ordenamiento genético con el fin de identificar los cambios específicos de expresión genética que puedan estar asociados con la resistencia a la insulina o a un metabolismo alterado. Este estudio pone de

10 manifiesto que el mRNA de la 11beta-HSD1 está regulado hasta el doble en el tejido adiposo de individuos obesos. Además, la sobreexpresión de la 11beta-HSD1 en adipocitos de ratones conduce a la obesidad visceral y a un fenotipo similar al síndrome X (Masuzaki H y col, Science, 7 de diciembre de

15 2001, 294(5549), 2166-70). Tomados en su conjunto, estos datos apoyan en gran manera el rol importante de la 11beta-HSD1 en la inducción de la obesidad y el desequilibrio de la homeostasis de glucosa y de los parámetros lípidos. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta enzima podría

20 reducir los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de diabetes de tipo 2, normalizar los parámetros lípidos elevados y/o reducir el peso de los sujetos obesos.

La primera indicación farmacológica de que la inhibición de la 11beta-HSD1 en los hombres puede tener efectos

25 beneficiosos se obtuvo utilizando la carbenoxolona, un fármaco anti-úlceras que inhibe tanto la 11beta-HSD1 como la enzima afín 11beta-HSD2. El tratamiento con carbenoxolona conduce a un incremento de la sensibilidad a la insulina, que

3

indica que la inhibición de la 11beta-HSD1 puede reducir los niveles de cortisol celular y por ello minimizar sus efectos nocivos (Walker y col 1995, J Clin Endocrinol Metab 80, 3155-3159)

5 La 11beta-HSD1 se expresa en muchos tejidos, incluidos el hígado, el tejido adiposo, los músculos lisos vasculares, el páncreas y el cerebro. Su actividad depende de la NADP(H) y tiene una afinidad relativamente baja con su sustrato (si se compara con la 11beta-HSD2). La 11beta-HSD1 de materiales
10 homogeneizados de tejidos y si se purifica es bidireccional, presentando reacciones tanto de 11beta-deshidrogenasa como de 11beta-reductasa, con una mayor estabilidad en la actividad de deshidrogenasa (P M Stewart y Z S Krozowski, Vitam Horm 57 (1999), pp 249-324). Sin embargo, cuando se ensaya
15 la actividad de la enzima en células intactas, predomina la actividad de la 11beta-reductasa, que regenera glucocorticoides activos a partir de formas 11-ceto inertes. Tal regeneración de glucocorticoides incrementará los niveles de glucocorticoides intracelulares efectivos y, de este modo,
20 ampliará la actividad de los glucocorticoides. Esta concentración elevada de cortisol celular es la que puede conducir a una producción mayor de glucosa en el hígado, a la diferenciación de adipocitos y a la resistencia a la insulina.

25 La inhibición de la 11beta-HSD1 podría no solo reducir los síntomas típicos asociados al síndrome X/diabetes, sino también ser segura y no tener efectos secundarios importantes. Los estudios sobre el inhibidor inespecífico carbeno-

✗

xolona ponen de manifiesto la importancia del desarrollo de inhibidores específicos de 11beta-HSD1. La inhibición de la enzima 11beta-HSD2 es mal tolerada y se traduce en un aumento de la presión sanguínea. A diferencia de ello, la inhibición de la 11beta-HSD1 debería tolerarse bien porque se ha encontrado que los ratones "knockout" 11beta-HSD1 están sanos y resisten la hiperglucemia provocada por la obesidad o el estrés (Kotelevtsev Y y col, Proc Natl Acad Sci USA, 23 de diciembre de 1997, 94(26), 14924-9). De forma similar, si se someten a inanición, estos ratones tienen una activación atenuada de enzimas hepáticas clave que intervienen en la gluconeogénesis. Además, estos ratones tienen mejores perfiles de lípidos y de lipoproteínas, lo cual sugiere que la inhibición de la HSD1 podría ser muy segura y eficaz. Los artículos recientes indican que los inhibidores de la 11beta-HSD1 podrían ser también beneficiosos para reducir la presión sanguínea alta (Masuzaki H y col, J Clin Invest, julio de 2003, 112(1), 83-90, Rauz S y col, Q J M, julio de 2003, 96(7), 481-90), mejorar el conocimiento (Sandeep, T C y col, Proc Natl Acad Sci USA, 27 de abril de 2004, 101(17), 6734-9) o mejorar las deficiencias que conlleva la enfermedad de Alzheimer. Considerada en su conjunto, la inhibición de la 11beta-HSD1 podría ser una estrategia segura y eficaz para tratar los síntomas de la diabetes, la obesidad y otras enfermedades.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables son nuevos y tienen propiedades farmacológicas valiosas. Son en particular inhibidores de la

18

11b-HSD1 (T2D) y despliegan selectividad contra la enzima afín, la 11beta-HSD2. Por consiguiente, los compuestos que son inhibidores específicos de la 11beta-HSD1 (T2D) pueden utilizarse en una estrategia p ej para reducir los niveles
5 de glucosa en la sangre y para normalizar los parámetros lípidos en pacientes diabéticos de tipo 2 modulando la concentración local del glucocorticoide activo, el cortisol, en el tejido diana (hígado, tejido adiposo)

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II
10

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse además en la profilaxis y/o el tratamiento de la alta presión ocular, el conocimiento, la enfermedad de Alzheimer y/o la neurodegeneración
15

Son objetos de la presente invención de por sí los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres ya mencionados antes y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos, los productos intermedios, las composiciones farmacéuticas, los medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, ésteres y sales para la profilaxis y/o la terapia
20 de enfermedades, en especial el tratamiento o la profilaxis de trastornos de ingestión de comida, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II, y el uso de dichos compuestos, sales
25

y ésteres para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II

5 Los compuestos de la presente invención pueden combinarse además con agonistas PPAR (alfa, gamma, delta), DHEA (deshidroepiandrosterona), inhibidores DPPIV, insulina y/o inhibidores de lipasa, en particular el orlistato

En la presente descripción, el término "alquilo", solo
10 o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de
15 cadena lineal o ramificada el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo

20 El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ el ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-
25 ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, con preferencia el ciclopropilo

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-, en el que el término "alquil" tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 5 isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia metoxi y etoxi y con preferencia especial metoxi

El término "arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo que lleva opcionalmente uno o varios sustituyentes, con preferencia de uno a tres, elegidos con independencia entre sí 10 entre halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxi-carbamoilo, metilendioxo, carboxi, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, 15 hidroxilo, nitro, alquil-SO₂-, amino-SO₂-, cicloalquilo y similares. Es preferido el fenilo o el naftilo, en particular el fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, con preferencia uno o dos, elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetoxi, nitro y trifluormetilo. Es preferido en particular el 20 fenilo

El término "ariloxi", solo o en combinación, significa un grupo aril-O- en el que el término "arilo" tiene el significado definido anteriormente

25 El término "aralquilo", solo o en combinación, significa un grupo arilalquilo en el que los términos "arilo" y "alquilo" tienen los significados definidos anteriormente

El término "heterociclilo", solo o en combinación significa un heterociclo de 5 a 10 eslabones, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Si se desea, puede estar sustituido en uno o en varios átomos de carbono, p ej halógeno, alquilo, alcoxi, oxo, etc y/o en un átomo de nitrógeno secundario (es decir, -NH-) por alquilo, cicloalquilo, aralcoxicarbonilo, alcanóilo, fenilo o fenilalquilo o en un átomo de nitrógeno terciario (es decir, =N-) por oxido, siendo preferidos el halógeno, alquilo, cicloalquilo y alcoxi. Son ejemplos de tales grupos heterociclilo el pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolilo, imidazolilo (p ej imidazol-4-ilo y 1-benciloxycarbonil-imidazol-4-ilo), pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, hexahidro-pirimidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo (p ej 2-indolilo), quinolilo (p ej 2-quinolilo, 3-quinolilo y 1-oxido-2-quinolilo), isoquinolilo (p ej 1-isoquinolilo y 3-isoquinolilo), tetrahydroquinolilo (p ej 1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolilo), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo (p ej 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-isoquinolilo) y quinoxalinilo. Los ejemplos preferidos son el tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo, tiomorfolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo.

El término "amino", solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino

terciario lleva dos sustituyentes similares o diferentes de tipo alquilo o cicloalquilo o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-
5 etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino, etc, con preferencia amino primario, dimetilamino y dietilamino y en particular dimetilamino

El término "halógeno", solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo y con preferencia flúor, cloro o
10 bromo

El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-

El término "oxi", solo o en combinación, significa el grupo -O-

15 El término "nitro", solo o en combinación, significa el grupo -NO₂

El término "ciano", solo o en combinación, significa el grupo -CN

El término "sales farmacéuticamente aceptables"
20 significa aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido Estas sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido
25 bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, con preferencia el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el

7

ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, 5 el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, la N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o de una base orgánica sobre el ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a las sales de sodio, 10 potasio, litio, amonio, calcio y magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas 15 de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina y similares. El compuesto de la fórmula I puede estar presente además en forma de zwitterión. Las sales 20 farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de los compuestos de la fórmula I son las sales clorhidrato.

Los compuestos de la fórmula I pueden estar también solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso de los procesos de obtención o puede tener lugar 25 p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables.

K

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces "in vivo" de convertirse de nuevo en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, los ésteres de metiltiommetilo y los ésteres de pivaloiloximetilo. Dentro del alcance de esta invención se incluyen además todos los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de general fórmula (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces "in vivo" de producir de nuevo los compuestos de la fórmula general (I).

Los compuestos de la fórmula I pueden contener diversos centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular los compuestos de la fórmula I.

Son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que

R¹ es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, amino o aminoalquilo, R² es hidrógeno o alquilo,

2

R³ es hidrógeno o alquilo,

R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo o tiomorfolilo, en los que el fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo y tiomorfolilo están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, ciano, trifluor-
5 metilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo,

10 R⁵ es hidrógeno o alquilo,

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos,

y de los que se excluyen

la N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida,

15 la 2-cloro-N-(2-metil-4-pirimidinil)-p-toluenosulfonamida,

la N-(2-(dimetilamino)-6-metil-5-propil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida, y

la 2, 4, 5-tricloro-N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida

20 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o arilo

Son particularmente preferidos los compuestos de la
25 fórmula I, en la que R¹ es metilo, etilo, ciclopropilo, clobutilo, isopropilo, tert-butilo, metoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-metil-tiazolilo, morfolinilmetilo o fenilo

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R² es hidrógeno

Otro objeto preferido de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R² es metilo

5 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es hidrógeno

Otro aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es hidrógeno

10 Son también preferidos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es metilo

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo o piperidilo, en los que fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos por uno o
15 varios, con preferencia uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetilo, arilo, oxazolilo y piridinilo

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es fenilo sustituido por uno o varios, con
20 preferencia uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetilo, fenilo y oxazolilo

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es fenilo, naftilo, quinolilo o piperidilo

25 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es tiofenilo, morfolilo o tiomorfolilo, en los que tiofenilo, morfolilo y tiomorfolilo están opcionalmente sustituidos por uno o varios, con preferencia uno, dos o tres



sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, ciano, trifluorometilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo

5 Son ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I)

- 1 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 2 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
- 10 sulfonamida,
- 3 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida,
- 4 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 15 5 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
- 6 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido quinolina-8-sulfónico,
- 7 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 20 8 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida,
- 9 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida,
- 10 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-5-metil-bence-
- 25 nosulfonamida,
- 11 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida,

dx

- 12 5-cloro-N- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il) -2-metoxi-bence-
nosulfonamida,
- 13 5-fluor-N- (2-isopropil-pirimidin-4-il) -2-metil-benceno-
sulfonamida,
- 5 14 3,4-dicloro-N- (2-isopropil-pirimidin-4-il) -bencenosul-
fonamida,
- 15 N- (2-isopropil-pirimidin-4-il) -4- (1,3-oxazol-5-il) -
bencenosulfonamida,
- 16 2,4-dicloro-N- (2-isopropil-pirimidin-4-il) -6-metil-bence-
10 nosulfonamida,
- 17 2,3-dicloro-N- (2-isopropil-pirimidin-4-il) -bencenosulfo-
namida,
- 18 (2-isopropil-pirimidin-4-il) -amida del ácido 4,5-dicloro-
tiofeno-2-sulfónico,
- 15 19 (2-isopropil-pirimidin-4-il) -amida del ácido 5-piridin-2-
il-tiofeno-2-sulfónico,
- 20 3-cloro-N- (2-isopropil-pirimidin-4-il) -2-metil-benceno-
sulfonamida,
- 21 N- (2-isopropil-pirimidin-4-il) -3-trifluormetil-benceno-
20 sulfonamida,
- 22 N- (2-isopropil-pirimidin-4-il) -2-trifluormetil-benceno-
sulfonamida,
- 23 (2-isopropil-pirimidin-4-il) -amida del ácido 5-cloro-
tiofeno-2-sulfónico,
- 25 24 N- (2-isopropil-pirimidin-4-il) -4-trifluormetil-benceno-
sulfonamida,
- 25 (2-isopropil-pirimidin-4-il) -amida del ácido piperidina-
1-sulfónico,



34

- 26 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 27 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
- 5 28 2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 29 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida,
- 30 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-3,4-dicloro-bencenosulfonamida,
- 10
- 31 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida,
- 32 (2-tert-butil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 15 33 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida,
- 34 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida,
- 35 3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 20
- 36 2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
- 37 4-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida,
- 25 38 3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 39 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,

*

75

- 40 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-
2-il-tiofeno-2-sulfónico,
41 2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-
bencenosulfonamida,
5 42 3,4-dicloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida,
43 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-il)-2-
metil-bencenosulfonamida,
44 3-cloro-2-metil-N-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-il)-
10 bencenosulfonamida,
45 (2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico,
46 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-
bencenosulfonamida,
15 47 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bence-
nosulfonamida,
48 3-cloro-2-metil-N-(2-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida, y
49 3-cloro-2-metil-N-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-
20 il]-bencenosulfonamida
- Otros ejemplos de compuestos preferidos son
- 50 3-cloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida,
51 (2,5,6-trimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido nafta-
25 leno-2-sulfónico,
52 4,5-dicloro-2-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bence-
nosulfonamida,

- 53 2,4-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida,
- 54 2-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfona-
mida,
- 5 55 4-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfona-
mida,
- 56 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfona-
mida,
- 57 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
10 fonamida,
- 58 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-5-metil-
bencenosulfonamida,
- 59 2,5-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida,
- 15 60 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 3-bromo-5-
cloro-tiofeno-2-sulfónico,
- 61 2,4-dicloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-
bencenosulfonamida,
- 62 4-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-
20 bencenosulfonamida,
- 63 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,4-dimetoxi-bencenosul-
fonamida,
- 64 3-cloro-N-(2-ciclopentil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida,
- 25 65 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-fenil-
tiofeno-2-sulfónico,
- 66 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-il)-2-metil-
bencenosulfonamida,



- 67 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amino]-N,N-dimetil-acetamida,
- 68 N-bencil-3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 5 69 3-cloro-N-ciclopropilmetil-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida y
- 70 3-cloro-2-metil-N-(6-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Los ejemplos de compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son

- 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 15 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida,
- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
- 20 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 25 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida,
- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida,

- 2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico,
5 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida,
10 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico,
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluormetil-bencenosulfonamida,
15 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
20 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida,
N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida,
25 3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfo-
namida,

(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico,

5 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
tiofeno-2-sulfónico,

2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-benceno-
sulfonamida,

3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-benceno-
10 sulfonamida, y

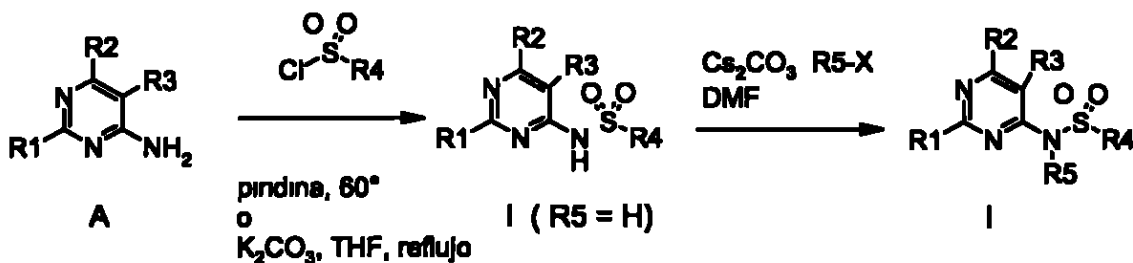
3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-benceno-
sulfonamida

Los procesos para la obtención de los compuestos de la
fórmula I son objeto de la invención

15 La obtención de los compuestos de la fórmula I de la
presente invención puede llevarse a cabo por métodos sinté-
ticos convergentes o sucesivos. Las síntesis de la invención
se presentan en los esquemas siguientes. Las técnicas
requeridas para llevar a cabo la reacción y la purificación
20 de los productos resultantes ya son conocidas de los expertos
en la materia. Los sustituyentes y los índices utilizados en
la descripción siguiente de los procesos tienen los
significados definidos anteriormente, a menos que se indique
lo contrario.

25 En general, los compuestos de la fórmula I son
fácilmente obtenibles por sulfonylación de las 4-amino-
pirimidinas oportunamente sustituidas A con cloruro de
sulfonilo en diversas condiciones, que los expertos en la

materia ya conocen Los ejemplos de tales condiciones son -
tal como se indica en el esquema siguiente - p ej piridina a
temperaturas elevadas o THF a la temperatura de reflujo en
presencia de una base, por ejemplo el carbonato potásico, el
5 carbonato sódico, el hidruro sódico, la trietil-amina o
similares

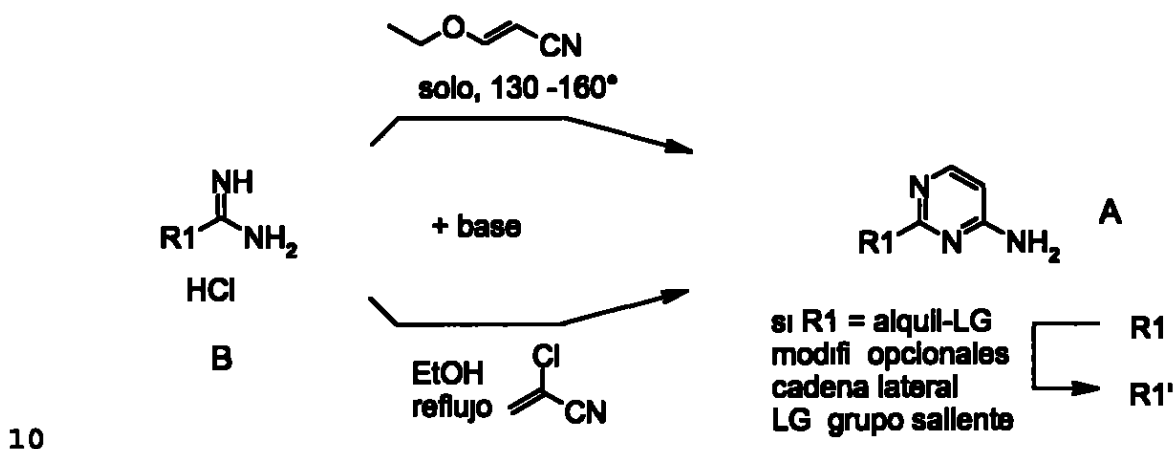


Los compuestos I, en los que R5 = H, obtenidos por este
10 método pueden opcionalmente sustituirse con posterioridad
sobre el nitrógeno de la sulfonamida mediante el tratamiento
con una base, por ejemplo hidruro sódico, carbonato de cesio,
carbonato potásico o similares en un disolvente del tipo DMF
o THF y posterior alquilación del anión resultante con un
15 haluro de alquilo, por ejemplo el yoduro de metilo, bromuro
de etilo, bromuro de bencilo o similares con el fin de
introducir el sustituyente R5 deseado

Las 4-amino-pirimidinas A oportunamente sustituidas son
productos comerciales, son conocidos por la bibliografía
20 técnica o pueden obtenerse por métodos similares a los
procedimientos de la bibliografía técnica partiendo de
materiales ya conocidos Un síntesis conveniente recurre a
amidinas o sales de amidina B como materiales de partida que
- después de la liberación de la amidina libre por
25 tratamiento con una base, por ejemplo la trietilamina, el

etóxido sódico, el carbonato potásico o similares, si las sales de amidina se han utilizado como materiales de partida - se tratan con un acrilonitrilo, por ejemplo el 2-cloro-

5 ya se han descrito anteriormente (p ej en J Heterocyclic Chem 14, 1413-1414, 1977) Otros intentos alternativos de obtención de las 4-amino-pirimidinas apropiadamente sustituidas se encontrarán en la bibliografía técnica

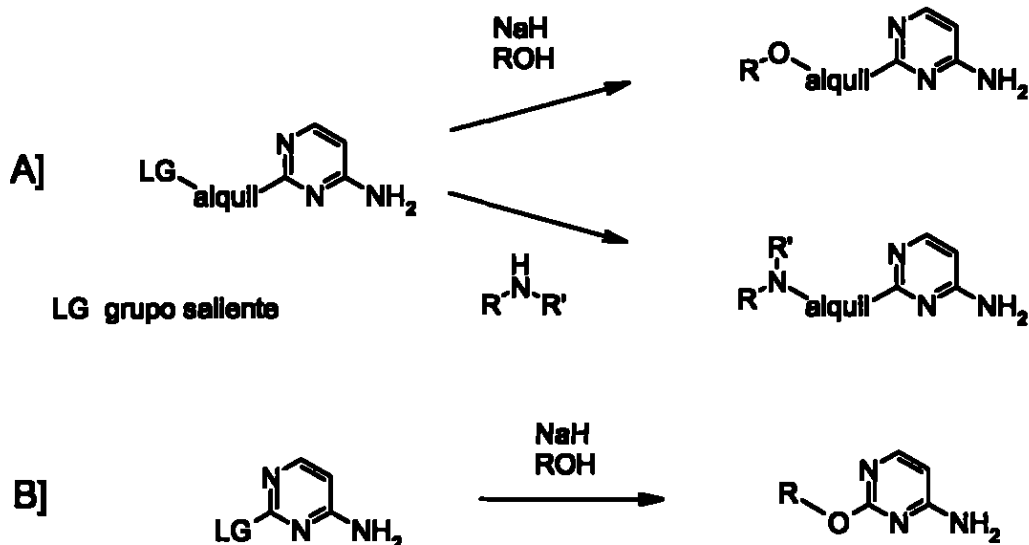


Pero en presencia de un producto intermedio A, una 4-amino-pirimidina oportunamente sustituida en la posición 2 de la cadena lateral, p ej en el caso de la presencia de un

15 grupo saliente de tipo haluro en la cadena lateral, son también posibles modificaciones opcionales Por ejemplo, el grupo saliente puede reemplazarse por tratamiento con un material de partida apropiado por a) alcoholes y una base para obtener éteres de arilo o de alquilo, o b) aminas para

20 obtener derivados aminoalquilo, tal como se ilustra en el siguiente esquema A Si el grupo saliente está unido directamente al núcleo de la pirimidina en la posición 2, entonces son posibles las reacciones con alcoholes de modo

similar al indicado para las 2-hidroxi-4-aminopirimidinas O-sustituidas (esquema B)



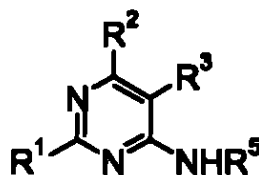
5

La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable puede efectuarse por tratamiento de tal compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo un ácido halohídrico, por ejemplo el ácido clorhídrico o el
 10 ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, etc , o con un ácido orgánico, por ejemplo con ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico Las correspondientes sales carboxilato
 15 pueden obtenerse también a partir de los compuestos de la fórmula I por tratamiento con bases fisiológicamente compatibles

La conversión de los compuestos de la fórmula I en los ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables puede llevarse
 20 a cabo p ej por tratamiento de los grupos amino o hidroxilo idóneos de las moléculas con un ácido carboxílico, por

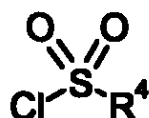
ejemplo con ácido acético, con un agente de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCCI) para obtener el éster o la amida del ácido carboxílico

- 5 Un proceso preferido para la obtención de un compuesto de la fórmula I ya definido antes consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



A

en presencia de a compuesto de la fórmula



10

- en la que de R¹ a R⁵ tienen los significados definidos anteriormente Es particularmente preferido el proceso anterior, p ej en piridina o THF, sobre todo en presencia de una base p ej carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico o trietil-amina Es muy preferida la reacción anterior en presencia de piridina entre 50 °C y 70 °C Es también muy preferido el proceso anterior en presencia de THF a la temperatura de reflujo

Los productos intermedios preferidos son

- 20 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina,
2-isopropil-pirimidin-4-ilamina,
2-tert-butil-pirimidin-4-ilamina,

2-etil-pirimidin-4-ilamina,
2-ciclobutil-pirimidin-4-ilamina,
2-metoximetil-pirimidin-4-ilamina,
2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-ilamina,
5 2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-ilamina,
2-fenil-pirimidin-4-ilamina, y
2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina

Los compuestos de la fórmula I descritos antes para el
uso como sustancias terapéuticamente activas son otro objeto
10 de la invención

Son también objeto de la presente invención los
compuestos descritos anteriormente para la fabricación de
medicamentos destinados a la profilaxis y la terapia de
enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima
15 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1 (11bHSD1)

Son igualmente objeto de la invención las composiciones
farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I ya
descrito antes y un excipiente terapéuticamente inerte

Otra forma de ejecución preferida de la presente inven-
20 ción es el uso de un compuesto de la fórmula I ya descrito
antes para la fabricación de medicamentos destinados al
tratamiento y a la profilaxis de la diabetes, la obesidad,
los desórdenes en la ingestión de comida, la dislipidemia y
la hipertensión

25 Es particularmente preferido el uso de un compuesto de
la fórmula I ya descrita antes para la fabricación de medica-
mentos destinados al tratamiento y la profilaxis de la dia-
betes de tipo II

Otro objeto de la presente invención consiste en un compuesto de la fórmula I ya descrito antes, cuando se obtiene con arreglo a uno cualquiera de los procesos descritos

Es también objeto de la invención un método para el
5 tratamiento y la profilaxis de la diabetes, la obesidad, los desórdenes en la ingestión de comida, la dislipidemia y la hipertensión, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I ya descrita anteriormente

10 Es preferido en particular un método para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I ya descrita anteriormente

Procedimientos de ensayo

15 Expresión transitoria y purificación parcial

Se clona el cDNA que codifica la proteína 11beta-HSD1 humana en el vector de expresión pCDNA3 (Stratagene) Se utiliza este constructo (para más detalles, véase Alex Odermatt y col , J Biol Chem , 1999, vol 274, número 40,
20 28762-28770) para la expresión transitoria de la proteína en las células HEK293 (número de ATCC CRL-1573, descritas en Graham, F L , Smiley, J , Russell, W C , Nairn, R , (1977)) empleando la lipofectamina 48 h después de la transfección se lavan las células dos veces con PBS (solución salina
25 tamponada con fosfato) enfriada con hielo A 1 volumen de suspensión celular en PBS se le añaden 2 volúmenes del tampón de lisis (50 mM Tris, pH 7,5, 1 mM EDTA, 100 mM NaCl) enfriado con hielo Se lisan las células mediante homogenei-

zación de Potter (20 veces) Se somete el material
homogeneizado resultante a ultrasonidos en un aparato
giratorio (salida 10%, 2 x 30 seg) y se clarifica con una
centrifugación de baja velocidad (10 min x 9000 rpm, 4°C) Se
5 recoge la fracción microsómica mediante una centrifugación de
alta velocidad (60 min x 110 000 rpm) Se suspende de nuevo
el culote resultante en tampón de almacenaje (20mM Tris, pH
7,5, 1 mM EDTA, 10% de glicerina) y se repite la centrifu-
gación Se recoge de nuevo el culote resultante, que contiene
10 la fracción microsómica, en tampón de almacenaje y se divide
en partes alícuotas que se guardan congeladas en nitrógeno
líquido hasta el momento de su utilización

Generación de líneas celulares estables que expresan la
11beta-HSD1

15 Se utiliza también el mismo constructo empleado para la
expresión transitoria de la 11beta-HSD1 humana para
establecer líneas celulares que expresen de modo estable la
proteína En resumen, se transfectan las células (HEK293) con
el constructo 11beta-HSD1 empleando el reactivo lipofectamina
20 (Gibco BRL) y siguiendo las instrucciones del fabricante Dos
días después de la transfección se inicia la selección con
geneticina (0,8 mg/ml) y se aíslan varios clones estables Un
clon se utiliza después para la caracterización farmacoló-
gica

25 Ensayo microsómico

Se incuban los microsomas aislados de las células
HEK293 que expresan transitoriamente la 11beta-HSD1 humana
(para más detalles, ver párrafos anteriores) en tampón de

ensayo (100 mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1mM MgCl, 250 mM sucrosa, 20 mM Tris, pH 7,4, cortisona 50-200nM y NADPH 1mM) con diferentes concentraciones de las sustancias a ensayar Después de una incubación a 37°C durante 60 min se interrumpe el ensayo por calentamiento a 80°C (5 min) y por adición del inhibidor carbenoxolona (1 μ M) Se determina la cantidad de cortisol producido en este ensayo utilizando un kit de detección de cortisol basado en el ELISA, que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc) Se caracterizan los inhibidores por sus valores IC50, es decir, la concentración que consigue reducir al 50 % la producción del cortisol

En este ensayo, los compuestos preferidos descritos anteriormente tienen valores IC50 por debajo de 1000 nM, los compuestos más preferidos tienen valores IC50 por debajo de 100 nM Los compuestos especialmente preferidos tienen valores IC50 por debajo de 10 nM

Ensayo celular

Para determinar el efecto de los inhibidores en las células HEK293 intactas se cultivan células que expresen de modo estable la 11beta-HSD1 humana (ver antes) en placas de 96 hoyos en DMEM A estas células se les añaden en primer lugar los inhibidores y 60 min después la cortisona Después de una incubación a 37°C de 60 min en una atmósfera con un 5% de CO2 se retira una parte del medio y se determina la conversión de la cortisona en cortisol empleando un kit ELISA que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc)

✗

Los resultados obtenidos en el ensayo microsómico empleando como compuesto de ensayo los compuestos representativos de la invención se recogen en la tabla siguiente

<u>compuesto</u>	11-beta-HSD1 humana IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 5	20
Ejemplo 26	167

Los compuestos descritos anteriormente tienen valores IC₅₀ inferiores a 100 μ M, los compuestos más preferidos tienen valores IC₅₀ inferiores a 20 μ M, en especial inferior a 5 μ M. Los compuestos especialmente preferidos tienen valores IC₅₀ inferiores a 0,5 μ M. Estos resultados se han obtenido mediante el ensayo recién descrito.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p ej en forma de preparados farmacéuticos). Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral (p ej en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (p ej en forma de nebulizadores nasales) o rectal (p ej en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p ej en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes



inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas y los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Según la invención, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para

la profilaxis y el tratamiento de la artritis, de enfermedades cardiovasculares, diabetes, fallo renal y en particular de los desórdenes en la ingestión de comida y de la obesidad. La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos peculiares de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. unos 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden ser, por ejemplo, de la misma cantidad. Sin embargo se da por supuesto que el límite superior indicado podrá rebasarse, si se considera oportuno.

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos, que no tienen carácter limitante.

Ejemplos

Ejemplo 1

3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Se disuelve la 2-metil-pirimidin-4-ilamina (91 mg, Gabriel, Chem Ber 37, 3641, 1904) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (179 mg) en piridina (5 ml) se mantiene la mezcla resultante en agitación entre 50 y 60 °C durante 48 horas. A continuación se concentra la mezcla con vacío y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la solución dos veces con una solución 1M de CuSO₄, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 90:10:0,5),



obteniéndose el producto deseado, la 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida, en forma de polvo amarillo (22 mg) EM (ESI⁻) 297,1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 2

5 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina

Se añade el clorhidrato de la ciclopropilcarbamidina (3,0 g) a una solución de metóxido sódico (5,4 M, 4,61 ml) y
10 se mantiene la mezcla en agitación durante 1 hora. Se filtra la suspensión con el fin de retirar el NaCl precipitado y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose un residuo ligeramente marrón (2,86 g). Se añade el 3-etoxiacrilonitrilo (2,55 ml) y se calienta la mezcla a 135 °C
15 durante 3 horas y después se mantiene en agitación a T A durante 12 horas más. Se somete la mezcla reaccionante directamente a cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo) y se aísla el producto deseado, la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina, en forma de espuma ligeramente marrón
20 (1,53 g) RMN-H¹ (CDCl₃) δ 8,09 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,68 (br s, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,97-0,92 (m, 2H) EM (ESI) 136,2 (MH⁺)

Método alternativo de obtención del paso A]

Se disuelve el clorhidrato de la ciclopropilcarbamidina
25 (7,61 g) en etanol (125 ml) y se le añaden la trietilamina (19,35 ml) y el 2-cloro-acrilonitrilo (5,52 ml). Se mantiene la solución resultante, de color amarillo anaranjado, en ebullición a reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla

91

y se guarda en el frigorífico durante una noche. Se separa el sólido por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (acetato de etilo/metanol 9/1), obteniéndose la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (4,2 g) en forma de sólido ligeramente marrón, que sigue estando contaminado por un componente no identificado, pero que se utiliza sin más purificación. RMN- ^1H (DMSO- d_6 , solamente las señales del producto) δ 7,88 (d, 1H), 6,64 (br s, 2H), 6,16 (d, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 4H).

Sobre los métodos de obtención del paso A] véase Singh y Leshner, J Heterocyclic Chem 14 (8), 1413-1414, 1977.

Paso B] 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,126 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0,2 g) en forma de sólido ligeramente amarillo (0,067 g). EM (ESI $^-$) 322,2 ([M-H] $^-$).

Ejemplo 3

N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,150 g) y del cloruro de 2,5-difluor-bencenosulfonilo (0,236 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (0,1 g). EM (ESI) 312,1 (MH $^+$).

Ejemplo 4

(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,1 g) y del cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (0,044 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (0,1 g) EM (ESI⁻) 324,1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 5

10 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,1 g) y del cloruro de bifenil-4-sulfonilo (0,18 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (0,032 g) EM (ESI⁻) 350,2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 6

(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido quinolina-8-sulfónico

20 Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,1 g) y del cloruro de quinolina-8-sulfonilo (0,16 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (8 mg) EM (ESI⁻) 325,1 ([M-H]⁻)

25 Ejemplo 7

N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-

ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,1 g) y del cloruro de bencenosulfonilo (0,125 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (36 mg) EM (ESI⁻) 274,0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 8

5 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,1 g) y del cloruro de
10 bencenosulfonilo (0,178 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (76 mg) EM (ESI⁻) 306,2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 9

N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida

15 Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,13 g) y del cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo (0,2 g) en forma de espuma blanca (108 mg) EM (ESI⁻) 304,1 ([M-H]⁻)

20 Ejemplo 10

N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-5-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 2-metoxi-5-metil-bencenosulfonilo (0,3 g) en forma de sólido
25 ligeramente marrón (63 mg) EM (ESI⁻) 318,0 ([M-H]⁻)



Ejemplo 11

3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonilo (0,32 g) en forma de sólido ligeramente marrón (40 mg) EM (ESI) 340,1 (MH⁺)

Ejemplo 12

10 5-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo (0,32 g) en forma de sólido ligeramente marrón (15 mg) EM (ESI⁻) 338,1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 13

5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

20 Paso A] 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina

Este compuesto se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso A] partiendo del clorhidrato de la ciclopropilcarbamidina (3 g) y del 3-etoxiacrilonitrilo (2,5 ml), obteniéndose la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (1,36 g) en forma de espuma ligeramente amarilla EM (ESI) 138,1 (MH⁺)

Paso B] 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida



Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,13 g) y del cloruro de 5-fluor-2-metilbencenosulfonilo (0,32 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (72 mg) EM (ESI⁻) 308,1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 14

3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,23 g) y del cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (0,41 g) en forma de sólido ligeramente amarillo (295 mg) EM (ESI⁻) 343,9 ([M-H]⁻)

Ejemplo 15

15 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,174 g) y del cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonilo (0,31 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (295 mg) EM (ESI⁻) 343,0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 16

2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida

25 Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 2,4-dicloro-6-

metil-bencenosulfonilo (0,284 g) en forma de polvo ligeramente amarillo (87 mg) EM (ESI⁻) 358,0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 17

2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
5 fonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo (0,268 g) en forma de polvo ligeramente
10 amarillo (110 mg) EM (ESI⁻) 343,9 ([M-H]⁻)

Ejemplo 18

(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 4,5-dicloro-tiofeno-2-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al
15 descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 4,5-dicloro-tiofeno-2-sulfonilo (0,275 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (28 mg) EM (ESI⁻) 350,0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 19

20 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,2 g) y del cloruro de 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonilo (0,379 g) en forma de espuma ligeramente
25 amarilla (24 mg) EM (ESI⁻) 359,0 ([M-H]⁻)



Ejemplo 20

3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-sulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al
5 descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,13 g) y del cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0,2 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (72 mg) EM (ESI⁻) 324,1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 21

10 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluormetil-benceno-sulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al
descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,2 g) y del cloruro de 3-trifluormetil-
15 bencenosulfonilo (0,357 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (62 mg) EM (ESI⁻) 344,0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 22

N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonamida

20 Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,2 g) y del cloruro de 2-trifluormetil-bencenosulfonilo (0,357 g) en forma de polvo ligeramente amarillo (60 mg) EM (ESI⁻) 344,1 ([M-H]⁻)

25 Ejemplo 23

(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,2 g) y del cloruro de 5-cloro-tiofeno-2-sulfonilo (0,316 g) en forma de polvo ligeramente amarillo
5 (49 mg) EM (ESI⁻) 316,0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 24

N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluormetil-benceno-sulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al
10 descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,2 g) y del cloruro de 4-trifluormetil-bencenosulfonilo (0,357 g) en forma de espuma ligeramente marrón (211 mg) EM (ESI⁻) 344,1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 25

15 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido piperidina-1-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,2 g) y del cloruro de piperidina-1-sulfonilo (0,295 g) salvo que la reacción de adición se efectúa a una temperatura elevada, a 105°C Se obtiene el producto deseado en forma de espuma ligeramente amarilla (139 mg) EM (ESI⁻) 283,1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 26

25 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-

43

pirimidin-4-ilamina (0,13 g) y del cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (0,344 g) con la modificación siguiente se sustituye la piridina por THF (5 ml) y como base se utiliza el carbonato potásico (0,144 g) en esta reacción que se efectúa en condiciones de reflujo durante 24 horas. Después de enfriar se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se aísla el producto por cromatografía flash. Se obtiene el producto deseado en forma de espuma amarilla (53 mg) EM (ESI⁻) 326,2 ([M-H]⁻)

10 Ejemplo 27

(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,13 g) y del cloruro de bifenil-4-sulfonilo (0,383 g) con la modificación siguiente. Se reemplaza la piridina por dioxano (5 ml) y como base se emplea en esta reacción el carbonato potásico (0,144 g), la reacción se lleva a cabo a 90 °C durante 12 horas. Se enfría la mezcla, se filtra, se concentra con vacío y se aísla el producto por cromatografía flash. Se obtiene el producto deseado en forma de espuma amarilla (31 mg) EM (ESI⁻) 352,2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 28

25 2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-

pirimidin-4-ilamina (0,13 g) y del cloruro de 2,5-difluor-bencenosulfonilo (0,322 g) con la modificación siguiente Se reemplaza la piridina por THF (5 ml) y como base se emplea el carbonato potásico (0,144 g) en esta reacción que se lleva a
5 cabo en condiciones de reflujo durante 12 horas Se enfría la mezcla, se filtra, se concentra con vacío y se aísla el producto por cromatografía flash Se obtiene el producto deseado en forma de espuma amarilla (78 mg) EM (ESI⁻) 312,0 ([M-H]⁻)

10 Ejemplo 29

N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-benceno-sulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-
15 pirimidin-4-ilamina (0,13 g) y del cloruro de 3,3-dimetoxi-bencenosulfonilo (0,359 g) con la modificación siguiente Se reemplaza la piridina por THF (5 ml) y como base se emplea el carbonato potásico (0,144 g) en esta reacción que se lleva a cabo en condiciones de reflujo durante 12 horas Se enfría la
20 mezcla, se filtra, se concentra con vacío y se aísla el producto por cromatografía flash Se obtiene el producto deseado en forma de espuma amarilla (21 mg) EM (ESI⁻) 336,1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 30

25 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-3,4-dicloro-bencenosulfonamida

Paso A] 2-tert-butil-pirimidin-4-ilamina

101

Este material se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 13, paso A] partiendo del clorhidrato de la tert-butilcarbamidina (3,0 g) y del 3-etoxiacrilonitrilo (2,2 ml) en forma de espuma amarilla (2,28 g) EM (EI) 151,0 (M^+),
5 136,0 ($[M-CH_3]^+$)

Paso B] N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-3,4-dicloro-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13, paso B], partiendo de la 2-tert-
10 butil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 3,3-dicloro-bencenosulfonilo (0,244 g) en forma de espuma blanca (0,134 g) EM (ESI⁻) 357,9 ($[M-H]^-$)

Ejemplo 31

N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bence-
15 nosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 30 partiendo de la 2-tert-butil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 5-fluor-2-metil-bencenosulfonilo (0,21 g) en forma de espuma ligeramente
20 marrón (118 mg) EM (ESI⁻) 322,2 ($[M-H]^-$)

Ejemplo 32

(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al
25 descrito en el ejemplo 30 partiendo de la 2-tert-butil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (0,23 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (141 mg) EM (ESI⁻) 340,1 ($[M-H]^-$)

Ejemplo 33

N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al
5 descrito en el ejemplo 30 partiendo de la 2-tert-butil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 2,5-difluor-bencenosulfonilo (0,21 g) en forma de espuma ligeramente marrón (156 mg) EM (ESI⁻) 326,2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 34

10 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al
descrito en el ejemplo 30 partiendo de la 2-tert-butil-pirimidin-4-ilamina (0,2 g) y del cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-
15 il)-bencenosulfonilo (0,322 g) en forma de espuma blanca (104 mg) EM (ESI⁻) 357,2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 35

3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

20 Paso A] 2-etil-pirimidin-4-ilamina

Se obtiene este producto intermedio con arreglo al
método descrito en el ejemplo 2, paso A] mediante el método
alternativo que parte del clorhidrato de la propionamida
(1,45 g, obtenida a partir de propionitrilo de modo similar
25 al descrito en Synth Commun 12 (13), 989-993, 1982 y
Tetrahedron Lett 31 (14), 1969-1972, 1990) y del 2-cloro-
acrilonitrilo (1,17 ml) Se obtiene la 2-etil-pirimidin-4-
ilamina en forma de sólido ligeramente marrón (0,89 g) RMN-

106

H^1 (DMSO- d_6) δ 7,96 (d, 1H), 6,68 (br s, 2H), 6,21 (s, 1H), 2,55 (q, 2H, 1,18 (t, 3H)

Paso B] 3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

5 Se obtiene este compuesto con arreglo al método descrito en el ejemplo 2, paso B] partiendo de la 2-etil-pirimidin-4-ilamina (0,25 g) y del cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0,55 g) en forma de sólido incoloro (86 mg) EM (ESI⁻) 310,0 ([M-H]⁻)

10 Ejemplo 36

2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 35 partiendo de la 2-etil-pirimidin-4-ilamina (0,19 g) y del cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0,48 g) en forma de sólido ligeramente marrón (78 mg) EM (ESI) 346,0 (MH⁺)

Ejemplo 37

20 4-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 35 partiendo de la 2-etil-pirimidin-4-ilamina (0,19 g) y del cloruro de 4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonilo (0,423 g) en forma de sólido ligeramente marrón (59 mg) EM (ESI) 326,1 (MH⁺)

Ejemplo 38

3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 2-ciclobutil-pirimidin-4-ilamina

Se obtiene este producto intermedio con arreglo al método descrito en el ejemplo 2, paso A], partiendo del clorhidrato de la ciclobutanocarboxamida (0,3 g, obtenido a partir del ciclobutanocarbonitrilo por un método similar al descrito en Synth Commun 12 (13), 989-993, 1982 y Tetrahedron Lett 31 (14), 1969-1972, 1990) y del 3-etoxiacrilonitrilo (0,3 g) Se obtiene la 2-ciclobutil-pirimidin-4-ilamina en forma de sólido ligeramente marrón (0,26 g)

10 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ 7,98 (d, 1H), 6,66 (br s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,35-3,37 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H)

Paso B] 3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

15 Se obtiene este compuesto con arreglo al método descrito en el ejemplo 2, paso B], partiendo de la 2-ciclobutil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g), y del cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0,27 g) en forma de sólido ligeramente marrón (47 mg) EM (ESI) 338,1 (MH⁺)

20 Ejemplo 39

(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 38 partiendo de la 2-ciclobutil-pirimidin-4-ilamina (0,19 g) y del cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (0,27 g) en forma de sólido anaranjado (53 mg) EM (ESI⁻) 338,3 ([M-H]⁻)

25

106

Ejemplo 40

(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 38 partiendo de la 2-ciclobutil-pirimidin-4-ilamina (0,25 g) y del cloruro de 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonilo (0,47 g) en forma de sólido ligeramente marrón (36 mg) EM (ESI) 373,1 (MH⁺)

Ejemplo 41

10 2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 38 partiendo de la 2-ciclobutil-pirimidin-4-ilamina (0,144 g) y del cloruro de 2,4-dicloro-6-
15 metil-bencenosulfonilo (0,3 g) en forma de sólido ligeramente marrón (36 mg) EM (ESI) 372,1 (MH⁺)

Ejemplo 42

3,4-dicloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

20 Paso A] 2-metoximetil-pirimidin-4-ilamina

Se obtiene la 2-metoximetil-pirimidin-4-ilamina (que se ha descrito en la bibliografía patentaria anterior en BE641253, 1964, Ciba Ltd) con arreglo al método del ejemplo 2, paso A], mediante el método alternativo, partiendo del
25 clorhidrato ya conocido de la 2-metoxi-acetamidina (0,3 g, obtenido a partir del 2-metoxiacetonitrilo por un método similar al descrito en Synth Commun 12 (13), 989-993, 1982 y Tetrahedron Lett 31 (14), 1969-1972, 1990) y del 2-cloro-

31

acrilonitrilo (0,2 ml) Se obtiene la 2-metoximetil-pirimidin-4-ilamina en forma de sólido blanco mate (0,11 g) RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ 8,22 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,98 (br s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,50 (s, 3H) EM (ESI) 140,3 (MH^+)

5 Paso B] 3,4-dicloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Este compuesto se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso B], partiendo de la 2-metoximetil-pirimidin-4-ilamina (50 mg), y del cloruro de 3,4-dicloro-10 bencenosulfonilo (111 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo (10 mg) EM (ESI) 348,3 (MH^+)

Ejemplo 43

3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

15 Paso A] 2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-ilamina

Se disuelve el hidroximetilciclopropano (0,17 g) en THF (2 ml) y se le añade a 0°C una dispersión de hidruro sódico (al 55% en aceite, 0,1 g) Se mantiene la mezcla en agitación durante 30 minutos y seguidamente se le añade por goteo una 20 solución de la 2-clorometil-pirimidin-4-ilamina (0,2 g, solicitud de patente europea EP 61318 A2, 1982, solicitud de patente europea 60094 A2, 1982) en THF (7 ml) Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas, se enfría y se le añade agua Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se 25 reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran Se purifica el residuo por cromatografía flash (acetato de etilo/metanol 9 1), obteniéndose la 2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-ilamina en forma de sólido

incoloro (54 mg) RMN- ^1H (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,98 (br s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,46 (d, 2H), 1,21-1,12 (m, 1H), 0,59-0,53 (m, 2H), 0,27-0,24 (m, 2H) EM (ESI) 180,3 (MH^+)

5 Paso B] 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este compuesto se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso B] partiendo de la 2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-ilamina (54 mg) y del cloruro de 2-
10 cloro-3-metil-bencenosulfonilo (81 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo (13 mg) EM (ESI) 368,0 (MH^+)

Ejemplo 44

3-cloro-2-metil-N-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

15 Paso A] 2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-ilamina

Siguiendo el procedimiento descrito en J Chem Soc Perkin Trans I, 1996, 2925, se disuelve la 2-clorometil-pirimidin-4-ilamina (0,35 g, solicitud de patente europea EP 61318 A2, 1982, solicitud de patente europea 60094 A2, 1982)
20 en etanol (10 ml) y se añaden la trietilamina (0,51 ml) y la morfolina (0,21 ml) Se calienta la mezcla a reflujo durante 48 horas y después se deja enfriar y se concentra con vacío Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con una solución 3N de NaOH saturada con NaCl Seguidamente se extrae
25 de nuevo la capa acuosa 5 veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran Por cromatografía flash (acetato de etilo/metanol 8/2) se obtiene el producto deseado, la 2-

4

morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-ilamina, en forma de sólido ligeramente marrón (0,23 g) RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ 7,99 (d, 1H), 6,79 (br s, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,56-3,53 (m, 4H, 3,36 (s, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H) EM (ESI) 194,9 (MH $^+$)

5 Paso B] 3-cloro-2-metil-N-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Este compuesto se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 2, paso B], partiendo de la 2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-ilamina (230 mg) y del cloruro de 2-
10 cloro-3-metil-bencenosulfonilo (319 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo (65 mg) EM (ESI) 383,1 (MH $^+$)

Ejemplo 45

(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

15 Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2,6-dimetil-pirimidin-4-ilamina (0,1 g, producto comercial) y del cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (0,185 g) en forma de espuma blanca (119 mg) EM (ESI $^-$) 312,0 ([M-H] $^-$)

20 Ejemplo 46

3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida

Se disuelve la 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida (80 mg, ejemplo 2) en DMF (2
25 ml) a T A y en atmósfera de argón y se le añade el carbonato de cesio (121 mg) Pasados 20 minutos se añade por goteo el yoduro de metilo (46 mg, 0,02 ml) y se mantiene la mezcla resultante en agitación durante 2 horas Se vierte la mezcla

reaccionante sobre agua-hielo saturada con NaCl y se extrae el producto con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose - después de secar con vacío - la 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida como producto principal (50 mg, aceite incoloro) EM (ESI) 338,1 (MH⁺)

Como producto secundario de esta reacción se aísla también la 3-cloro-N-[2-ciclopropil-3-metil-3H-pirimidin-(4E)-ilideno]-2-metil-bencenosulfonamida en forma de espuma blanca (11 mg) EM (ESI) 338,0 (MH⁺)

Ejemplo 47

3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 46 partiendo de la 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (76 mg, ejemplo 14) por tratamiento con carbonato de cesio (107 mg) e yoduro de metilo (40 mg) en DMF (2 ml). Se obtiene la 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida en forma de aceite incoloro (55 mg) EM (ESI) 360,1 (MH⁺)

Ejemplo 48

3-cloro-2-metil-N-(2-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2-fenil-pirimidin-4-ilamina (134 mg, obtenida del modo descrito en el ejemplo 2,

paso A] según la propuesta de Singh y Lesher, J of Hetero-
cyclic Chem 14 (8), 1413-1414, 1977) y del cloruro de 2-
cloro-3-metil-bencenosulfonilo (194 mg) en forma de sólido
incoloro (60 mg) EM (ESI) 360,3 (MH⁺)

5 Ejemplo 49

3-cloro-2-metil-N-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-
il]-bencenosulfonamida

Paso A] 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina

Este material se obtiene del modo descrito en el
10 ejemplo 2, paso A], partiendo del clorhidrato de la 2-etil-
tiazol-4-carboxamida (3 g) por tratamiento con etóxido
sódico (3,13 ml de una solución 5,4 M) y 3-etoxiacrilonitrilo
(1,73 ml), obteniéndose la 2-(2-etil-tiazol-4-il)-pirimidin-
4-ilamina (2,56 g) en forma de sólido marrón EM (ESI) 193,3
15 (MH⁺)

Paso B] 3-cloro-2-metil-N-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-
pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al
descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2-(2-metil-tiazol-4-
20 il)-pirimidin-4-ilamina (179 mg) y del cloruro de 2-cloro-3-
metil-bencenosulfonilo (200 mg) en forma de espuma ligera-
mente amarilla (54 mg) EM (ESI⁻) 379,0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 50

3-cloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bence-
25 nosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al
descrito en el ejemplo 42, paso B], partiendo de la 2-meto-
ximetil-pirimidin-4-ilamina (obtenida en el ejemplo 42, paso

21

A], 50 mg) y del cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (97 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo (11 mg) EM (ESI) 328,1 (MH⁺)

Ejemplo 51

5 (2,5,6-trimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

Paso A] 2,5,6-trimetil-pirimidin-4-ilamina

Se trata la 4-cloro-2,5,6-trimetil-pirimidina (143 g, CAS 34916-70-6, véase Curd, R, J Chem Soc (1946), 362, 10 365) con NH₃ 100 % (900g) a 100-150 °C durante 6 horas Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra Se disuelve el residuo en agua (200 ml) y se extrae con CHCl₃ Se separa la fase orgánica y se satura la fase acuosa con Na₂CO₃ Se extrae la solución acuosa cuatro veces con más CHCl₃, se 15 reúnen los extractos orgánicos y se concentran, obteniéndose 30 g de un residuo Se disuelve este residuo en acetato de etilo y se precipita con éter de petróleo Se filtra el sólido y se seca, obteniéndose 17 g de la 2,5,6-trimetil-pirimidin-4-ilamina, de p f 187 °C

20 Paso B] (2,5,6-trimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

Se obtiene este material con bajo rendimiento de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2,5,6-trimetil-pirimidin-4-ilamina (100 mg) y del cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (165 mg), obteniéndose la (2,5,6-trimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico en 25 forma de espuma ligeramente marrón (8 mg) EM (ESI⁻) 326,3 ((M-H)⁻)

✂

Ejemplo 52

4,5-dicloro-2-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-
bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al
5 descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-
pirimidina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 4,5-dicloro-2-
fluor-bencenosulfonilo (384 mg) en forma de polvo anaranjado
(107 mg) EM (ESI⁻) 362,0 ((M-H)⁻)

Ejemplo 53

10 2,4-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida

Este material se obtiene por un método similar al
descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-
pirimidina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 2,4-difluor-
15 bencenosulfonilo (300 mg) en forma de polvo amarillo (68 mg)
EM (ESI⁻) 312,0 ((M-H)⁻)

Ejemplo 54

2-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida

20 Este material se obtiene por un método similar al
descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-piri-
midina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 2-cloro-benceno-
sulfonilo (308 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla
(127 mg) EM (ESI⁻) 310,0 ((M-H)⁻)

25 Ejemplo 55

4-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfona-
mida

7

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (308 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla (127 mg) EM (ESI⁻) 310,0 ((M-H)⁻)

Ejemplo 56

3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (308 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla (175 mg) EM (ESI⁻) 310,0 ((M-H)⁻)

Ejemplo 57

2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (358 mg) en forma de polvo anaranjado (163 mg) EM (ESI⁻) 344,0 ((M-H)⁻)

Ejemplo 58

2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-5-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 2,4-dicloro-5-

metil-bencenosulfonilo (378 mg) en forma de polvo anaranjado
(194 mg) EM (ESI⁻) 358,0 ((M-H)⁻)

Ejemplo 59

2,5-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
5 fonamida

Este material se obtiene por un método similar al
descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-
pirimidina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 2,5-dicloro-
bencenosulfonilo (358 mg) en forma de polvo anaranjado (160
10 mg) EM (ESI⁻) 344,0 ((M-H)⁻)

Ejemplo 60

(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 3-bromo-5-
cloro-tiofeno-2-sulfónico

Se obtiene este material con bajo rendimiento de modo
15 similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-
isopropil-pirimidina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 3-
bromo-5-cloro-tiofeno-2-sulfonilo (431 mg) en forma de polvo
anaranjado (12 mg) EM (ESI⁻) 393,8 ((M-H)⁻)

Ejemplo 61

20 2,4-dicloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-
bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al
descrito en el ejemplo 2 partiendo de la 2-ciclopropil-
pirimidina-4-ilamina (190 mg) y del cloruro de 2,4-dicloro-6-
25 metil-bencenosulfonilo (438 mg) en forma de sólido
ligeramente marrón (75 mg) EM (ESI) 358,1 (MH⁺)

Ejemplo 62

4-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2 partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidina-4-ilamina (190 mg) y del cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilbencenosulfonilo (403 mg) en forma de sólido ligeramente marrón (73 mg) EM (ESI) 338,0 (MH⁺)

Ejemplo 63

10 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,4-dimetoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este material con bajo rendimiento de modo similar al descrito en el ejemplo 2 partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidina-4-ilamina (150 mg) y del cloruro de 2,4-dimetoxi-bencenosulfonilo (315 mg) en forma de sólido incoloro (13 mg) EM (ESI⁻) 334,1 ((M-H)⁻)

Ejemplo 64

3-cloro-N-(2-ciclopentil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

20 Paso A] 2-ciclopentil-pirimidin-4-ilamina

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, paso A], mediante el método alternativo partiendo del clorhidrato de la ciclopentanecarboxamida de la (CAS 68284-02-6) (500 mg) y del 2-cloroacrilonitrilo (324 mg), obteniéndose la 2-ciclopentil-pirimidin-4-ilamina en forma de vidrio amorfo (142 mg) EM (ESI) 164,6 (MH⁺) Este material está contaminado con diversos productos secundarios que no se pudieron identificar

116

Paso B] 3-cloro-N-(2-ciclopentil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, paso B], partiendo de la 2-ciclopentil-pirimidin-4-ilamina (158 mg) y del cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (261 mg) en forma de sólido ligeramente marrón (75 mg) EM (ESI) 352,4 (MH⁺)

Ejemplo 65

(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-feniltiofeno-2-sulfónico

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2 partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (100 mg) y del cloruro de 5-feniltiofeno-2-sulfonilo (203 mg, CAS 97272-02-1, obtenido con arreglo a Sone y col, Bull Chem Soc J (1985), 58(3), 1063) en forma de sólido incoloro (33 mg) EM (ESI⁺) 356,3 ((M-H)⁺)

Ejemplo 66

3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-ilamina

Se disuelve el ciclopropilmetanol (724 mg) en DMF (4 ml) y se trata a 0 °C durante 30 minutos con hidruro sódico (401 mg, al 60% en aceite mineral) A continuación se añade por goteo una solución de 4-amino-2-cloro-pirimidina (260 mg, CAS 7461-50-9 o bien obtenida con arreglo a J Am Chem Soc 1930, 52, 1152-1157) en DMF (4 ml) Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se mantiene en

agitación a 50 °C durante una noche Se vierte la mezcla sobre agua y se satura con NaCl A continuación se extrae la solución acuosa con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a
5 sequedad Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de acetato de etilo en heptano Se obtiene el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo (169 mg) EM (EI) 166,2 (M+H⁺)

10 Paso B] 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material con bajo rendimiento de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-ilamina (220 mg) y del cloruro
15 de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (161 mg), obteniéndose el producto deseado en forma de espuma ligeramente amarilla (14 mg) EM (ESI⁻) 352,1 ((M-H)⁻)

Ejemplo 67

2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amino]-N,N-dimetil-acetamida
20

Se disuelve la 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (80 mg, ejemplo 14) en DMF (1 ml) y se trata con carbonato de cesio (113 mg) A esta mezcla se le añade la 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (37 mg) y se mantiene
25 la suspensión resultante en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas y después a 80 °C durante 24 horas Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a sequedad Se purifica el

7

1/9

residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 9/1/0,1 de DCM/MeOH/ NH_4OH Se obtiene el producto deseado en forma de vidrio incoloro (28 mg) EM (ESI) 431,3 (MH^+)

5 Ejemplo 68

N-bencil-3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 67 partiendo de la 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida (120 mg, ejemplo 2) utilizando cloruro de bencilo (61 mg) como agente alquilante Se obtiene el material deseado en forma de aceite incoloro (74 mg) EM (EI) 414,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 69

15 3-cloro-N-ciclopropilmetil-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 67 partiendo de la 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida (120 mg, ejemplo 2) empleando como agente alquilante el bromometil-ciclopropano (65 mg) Se obtiene el material deseado en forma de aceite incoloro (89 mg) EM (EI) 377 (M^+), 378,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 70

25 3-cloro-2-metil-N-(6-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 6-fenil-pirimidin-4-

183

ilamina (97 mg, CAS 3435-29-8) y del cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (128 mg), obteniéndose el producto deseado en forma de espuma ligeramente amarilla (67 mg) EM (ESI⁻) 358,0 ((M-H)⁻)

5 Ejemplo A

Puede utilizarse un compuesto de la fórmula I de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente

Por tableta

10	ingrediente activo	200 mg
	celulosa microcristalina	155 mg
	almidón de maíz	25 mg
	talco	25 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
15		425 mg

Ejemplo B

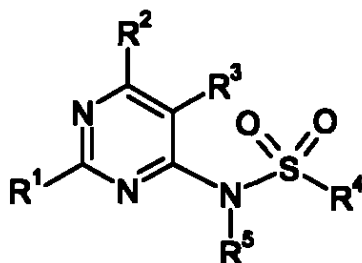
Puede utilizarse un compuesto de la fórmula I de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente

20 Por cápsula

	ingrediente activo	100,0 mg
	almidón de maíz	20,0 mg
	lactosa	95,0 mg
	talco	4,5 mg
25	estearato magnésico	<u>0,5 mg</u>
		220,0 mg

Reivindicaciones

1 Compuestos de la fórmula I



(I)

en la que

- 5 R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, amino o aminoalquilo,
- R² es hidrógeno, alquilo o arilo,
- 10 R³ es hidrógeno, alquilo o arilo,
- R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo o tiomorfolilo, en los que fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo y tiomorfolilo están opcionalmente sustituidos por uno o varios
- 15 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, ciano, trifluormetilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo,
- 20 R⁵ es hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilalquilo o aminocarbonilalquilo,
- y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y donde están excluidas

la N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida,
la 2-cloro-N-(2-metil-4-pirimidinil)-p-toluenosulfonamida,
la N-(2-(dimetilamino)-6-metil-5-propil-4-pirimidinil)-
bencenosulfonamida, y

5 la 2, 4, 5-tricloro-N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-
bencenosulfonamida

2 Compuestos según la reivindicación 1, en los que
R¹ es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilal-
coxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo,
10 arilalquilo, ariloxialquilo, amino o aminoalquilo,
R² es hidrógeno o alquilo,
R³ es hidrógeno o alquilo, y
R⁵ es hidrógeno o alquilo

3 Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los
15 que R¹ es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquil-
alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o arilo

4 Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones de 1 a 3, en los que R¹ es metilo, etilo, ciclopro-
pilo, ciclobutilo, isopropilo, tert-butilo, metoximetilo,
20 ciclopropilmetoximetilo, 2-metil-tiazolilo, morfolinilmetilo
o fenilo

5 Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones de 1 a 4, en los que R² es hidrógeno

6 Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
25 ciones de 1 a 5, en los que R² es metilo

7 Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones de 1 a 6, en los que R³ es hidrógeno

8 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R⁵ es hidrógeno

9 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R⁵ es metilo

5 10 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo o piperidilo, en los que fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia
10 entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetilo, arilo, oxazolilo y piridinilo

11 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en los que R⁴ es fenilo sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí
15 entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetilo, fenilo y oxazolilo

12 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en los que R⁴ es fenilo, naftilo, quinolilo o piperidilo

20 13 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en los que R⁴ es tiofenilo, morfolilo o tiomorfolilo, en los que tiofenilo, morfolilo y tiomorfolilo están opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloal-
25 quilo, halógeno, alcoxi, ciano, trifluormetilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo

- 14 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 elegidos entre
- 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 5 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida,
- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 10 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido quinolina-8-sulfónico,
- 15 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida,
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida,
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-5-metil-bencenosulfonamida,
- 20 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida,
- 5-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida,
- 25 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,

- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-
bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bence-
nosulfonamida,
5 2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 4,5-dicloro-
tiofeno-2-sulfónico,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
10 tiofeno-2-sulfónico,
3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida,
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluormetil-benceno-
sulfonamida,
15 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-
sulfonamida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-
2-sulfónico,
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluormetil-benceno-
20 sulfonamida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido piperidina-1-
sulfónico,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico,
25 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-
sulfónico,
2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida,

- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosul-
fonamida,
- N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-3,4-dicloro-bencenosul-
fonamida,
- 5 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-benceno-
sulfonamida,
(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico,
- N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosul-
10 fonamida,
N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-
bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosul-
15 fonamida,
4-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosul-
fonamida,
3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida,
- 20 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico,
(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
tiofeno-2-sulfónico,
2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-
25 bencenosulfonamida,
3,4-dicloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida,

22

- 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 3-cloro-2-metil-N-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 5 (2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida,
- 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida,
- 10 nosulfonamida,
- 3-cloro-2-metil-N-(2-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida, y
- 3-cloro-2-metil-N-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida
- 15 15 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, elegidos entre
- 3-cloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- (2,5,6-trimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 20 nosulfonamida,
- 4,5-dicloro-2-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 2,4-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 25 2-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 4-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,

- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida,
- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-5-metil-
bencenosulfonamida,
- 5 2,5-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-
tiofeno-2-sulfónico,
- 2,4-dicloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-
10 bencenosulfonamida,
4-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-
bencenosulfonamida,
N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,4-dimetoxi-bencenosul-
fonamida,
- 15 3-cloro-N-(2-ciclopentil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida,
(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-fenil-
tiofeno-2-sulfónico,
3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-il)-2-metil-
20 bencenosulfonamida,
2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-(2-isopropil-pirimidin-4-
il)-amino]-N,N-dimetil-acetamida,
N-bencil-3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-
bencenosulfonamida,
- 25 3-cloro-N-ciclopropilmetil-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-
2-metil-bencenosulfonamida y
3-cloro-2-metil-N-(6-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfona-
mida

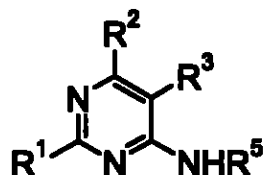
- 16 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 elegido entre
- 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- 5 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida,
- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
- 10 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
- 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 15 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida,
- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
- 20 2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
- (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico,
- 25 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,

- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico,
- 5 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluormetil-bencenosulfonamida,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
- 10 nico,
2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida,
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida,
- 15 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
- 20 3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
- 25 tiofeno-2-sulfónico,
2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-benceno-sulfonamida, y

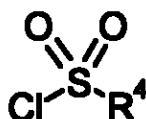
3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-benceno-sulfonamida

- 5 17 Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



A

en presencia de un compuesto de la fórmula



10

en las que de R¹ a R⁵ tienen los significados definidos en la reivindicación 1

- 15 18 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para el uso como sustancias terapéuticamente activas

- 20 19 Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y la terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa-1 (11bHSD1)

20 Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 y un excipiente terapéuticamente inerte

21 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, cuando se obtiene con arreglo al proceso de la reivindicación 17

TRADUCCION OFICIAL No 2006-12-07-827
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Copia Fiel

Caso 22555

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Kurt Amrein, bioquímico, ciudadano suizo
Lettenweg 8, CH-4452 Itingen, Suiza

Daniel Hunziker, químico, ciudadano suizo
Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin, Suiza

Bernd Kuhn, químico, ciudadano alemán
Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal, Suiza

Alexander Mayweg, químico, ciudadano alemán
Martinsgasse 8, CH-4051 Basilea, Suiza

Werner Neldhart, químico, ciudadano alemán
9, rue du Steinier, F-68220 Hagenthal-le-Bas, Francia

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada

Derivados de Pirimidina

para la cual la primera solicitud(es) se registró así

<u>País</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>No. Senal</u>
Europa	28 06 2004	04102999 2

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transfendo todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO

F Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur África, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE UU, Venezuela

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines

y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales

Se requiere legalización
Las firmas están en el reverso

Firmado en Basilea, Suiza
el 3 de septiembre de 2004

(firma ilegible)	Kurt Amrein
(firma ilegible)	Daniel Hunziker
(firma ilegible)	Bernhard Kuhn
(firma ilegible)	Alexander Mayweg
(firma ilegible)	Werner Neidhart

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Kurt Amrein, bioquímico
Daniel Hunziker, químico
Bernhard Kuhn, químico

Alexander Mayweg, químico
Werner Neidhart químicos

empleados de F Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica

Basilea, Suiza 17 SEP 2004
No 15'483

(firma ilegible)
Heidi Fischer

Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Para copia fiel

Basilea/Suiza, este día 13-04-2005 (día trece de abril de dos mil cinco)

Sello notarial

Leg Prot 2005 No 79

Sello Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

(firma ilegible)

Notario Público

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 País Suiza
- Este documento oficial
- 2 ha sido firmado por Dr (ilegible) P Kuster
- 3 actuando como Notario (ilegible)
- 4 lleva el sello/estampilla de (ilegible)

CERTIFICADO

- | | | | |
|---|---|----|----------------------------|
| 5 | en Basilea | 6 | el día 14 de abril de 2005 |
| 7 | por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea | | |
| 8 | No 3322/5945 | | |
| 9 | Sello/Estampilla | 10 | Firma (ilegible) |
| | Sello de la Cancillería de la Ciudad | | Ruedl Eggs |

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de diciembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia,

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

137

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

490604
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 DEC 11 P 12 34
Cup
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Assignment

138

I/WE, the undersigned

Kurt Amrein, biochemist, a Swiss citizen
Lettenweg 8, CH-4452 Itingen, Switzerland

Daniel Hunziker, chemist, a Swiss citizen
~~Kornfeldstrasse 16, CH-4313 Mochlin, Switzerland~~ Buecklistrasse 14, CH-4313 Mochlin, Switzerland

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
Sonnmattweg 42 CH-4410 Liestal, Switzerland

Alexander Mayweg, chemist, a German citizen
~~Hangstrasse 34, D-79539 Lenzburg, Germany~~ Martinsgasse 8, CH-4051 Basel, Switzerland

Werner Neidhart, chemist, a German citizen
9, rue du Steinler, F-68220 Hagenthal-le-Bas, France

ASSIGNOR(S) herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled.

Pyrimidine Derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows.

Country	Filing date	Serial No.
Europe	28.06.2004	04102999.2

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE.

F Hoffmann La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

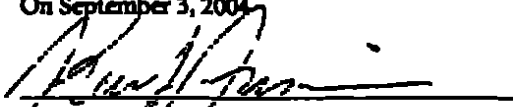
Legalization required

Signatures see reverse side

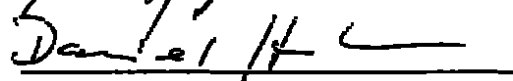
CH

Signed at Basel, Switzerland

On September 3, 2004



Kurt Amrein



Daniel Hunziker



Bernd Kuhn



Alexander Mayweg



Werner Neidhart

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Kurt Amrein, biochemist
Daniel Hunziker, chemist
Bernd Kuhn, chemist
Alexander Mayweg, chemist
Werner Neidhart, chemist

in the employ of F Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine

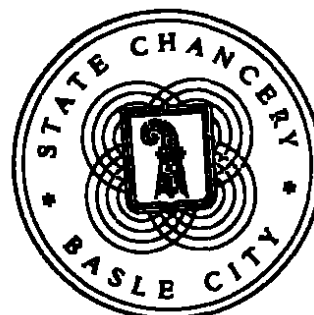
Basle, Switzerland

No

15'483 17. Sep 2004

State Chancery of the
Canton of Basle-City


Heidi Fische



For true copy

Basel/Switzerland, this 13-04-2005 (thirteenth day of April two thousand and five)



Leg. Prot. 2005 No 79



Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel





139

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2 is signed by

Dr. iur.

P. Huster

3 in his/her function

St. Huster

4 and certified

Gen. Huster

Certified

14 April 2005

5 in Basel (P. 10)

6

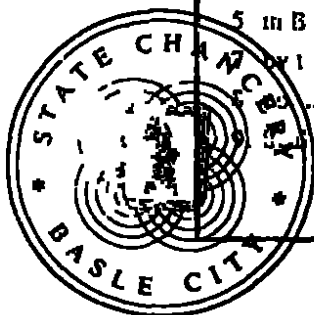
7 by the Secretary of the State of Basel City

8 2722/594

9

10

Huster



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 60
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☐ **INCOMPLETA** ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

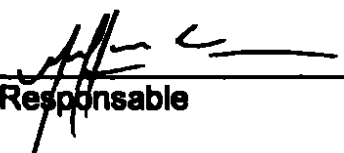
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ **INCOMPLETA** ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ **INCOMPLETA** ☐


Firma Responsable

Fecha 19 de DIC 2008
Conmutador 3 82 08 40

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

141

Folio ~~143~~

2020
Bogotá D C ,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No	06 127112
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006649
	Fecha inicio fase nacional	28/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	2535
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

8-8 FEB 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10