

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-40337

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO "ALQUIL-PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA PARA LA DIABETES"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 213/76

71 SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C

1. 04 05 2007

(FORMA P 10)

7
109

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-040337 -00000-0000

Fecha 2007-04-23 17:37:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eje 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 185FORMULARIO 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 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º
Bogotá Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre AMREIN, Kurt; HUNZIKER, Daniel, KUHN, Bernd, MAYWEG, Alexander y NEIDHART, Werner

Dirección Lettenweg 8, CH-4452 Itingen, Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin, Sonnmatweg 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 (88)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/010372

Fecha 26/09/05

Publicación Internacional No WO 2006/037501 A1

Fecha 13/04/06

⑥

Título (54) "ALQUIL-PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA PARA LA DIABETES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 213/76, A61K 1/135, A61P 3/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

04/10/04

(31) Número de Solicitud

04104856 2

⑨

Comprobante de Pago No 07 - 23 753

Fecha 22/03/07

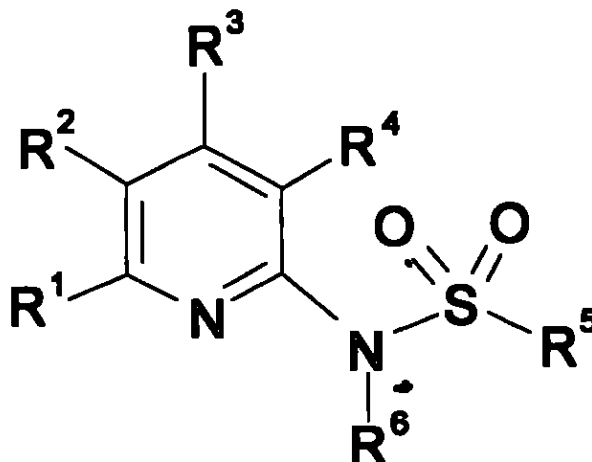
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión de los Inventores
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite 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 originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C C 39 690 713 Usaquén T F 53 215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 23,753
FECHA MARZO 22 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-040337 -00000-0000
Fecha 2007-04-23 17:37:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE IYII Eve 379 FASENACIONAL II
/cl 411 PRESENTACION Fojos 185

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	55738179	22/03/2007	6,327 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1
		TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN	482,000 00
		TOTAL	\$ 482,000 00

CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS 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 está 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

T P 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 LLOREDA 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 público

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

10 Firma

Cancillería de Estado

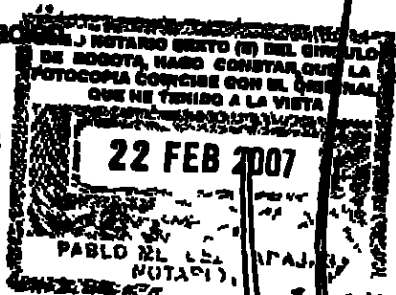
Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

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

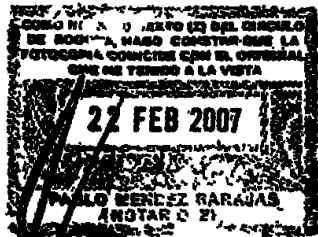


Maria Mercedes Uribechea
Maria Mercedes Uribechea
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

EN SE AGENTE
RESPONSABLE DEL TEXTO
2007 SET -3 P 12:12
Lies
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

258651
Henry Uncochea
CITA FINA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESCRIBIDA
LAS FUNCIONES INMEDIAS





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

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

5

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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 8o 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

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

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 creyeran 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 beneficio

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

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

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

Dado y firmado

Given and signed this 11th day of August 2008
F Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausener
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

14

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

Sulza
Basilea

{as

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, ambos ciudadanos y residentes en Suiza, 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 empresa 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 14 JUNIO 1997 y certifica 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

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 Basilea, 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

Notary Public (Notario Público)

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

D. P. Kuster
Notar



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

Allg Prot. - 4 - 20



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 Power (Balk)

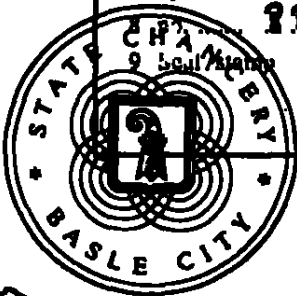
6 on

7 by the State Chancery of the Canton of Basel Stadt

8835 / 113 276

10 Signature

[Signature]
10001 FGG



Retiro folios 9, 10 y 11

- Extraído
- Torquetos



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Raymi
Technologies S.A.
Modulo de Proyecto 201

8

Expediente No		07040337	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	2	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones

Arte Final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010372

A. CLASIFICACION DE MATERIA

C07D213/76 C07D401/12 A61K31/435 A61P3/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN, Dato WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 2005/060963 A (PFIZER INC, EDWARDS, MARTIN, PAUL, JOHNSON, THEODORE, OTTO, JR, NAIR,) 7 de Julio de 2005 (2005-07-07) resumen página 26, ejemplo 1 página 27, ejemplo 8 página 32, ejemplo 111 página 34, ejemplo 112 página 35, ejemplo 114 página 50 - página 51, ejemplo 293 página 55 - página 96, tabla 1 reivindicaciones	1-22

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

U' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

X' documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Y' documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

21 de Noviembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

05/12/2005

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel No (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Stix-Malaun, E

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010372

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	DATABAS E CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, OHMOTO, KAZUYUKI ET AL "Preparación de Compuestos pirimidina como agentes anti-estrés " XP 002355154 Recuperado de STN Acceso a la base de datos no 2005 395285 resumen & WO 2005/040135 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO , LTD , JAPAN) 6 de Mayo de 2005 (2005-05-06)	1, 16, 19, 22
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE, XP 002355155 Database accession no brn856541 resumen	1, 19, 22
X	& ACHESON ET AL J CHEM RES MINIPRINT, 1979, page 3901,	1-22
A	WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC, JONES, ROBERT, M, SEMPLE, GRAEME, CHOI, JI) 10 de September de 2004 (2004-09-10) resumen página 60, ejemplos reivindicaciones	1-22

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010372**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 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 Aunque las reivindicaciones 20, 21 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/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 Item 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 investigables2 ☐ 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 Nos4 ☐ 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
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010372

2

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005060963 A	07-07-2005	NL 1027811 A1	21-05-2005
WO 2005040135 A1	05-05-2005	NINGUNO	
WO 2004076413 A	10-09-2004	AU 2004215344 A1 CA 2515963 A1	10-09-2004 10-09-2004

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/010372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/76 C07D401/12 A61K31/435 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/060963 A (PFIZER INC, EDWARDS, MARTIN, PAUL, JOHNSON, THEODORE, OTTO, JR, NAIR,) 7 July 2005 (2005-07-07) abstract page 26, example 1 page 27, example 8 page 32, example 111 page 34, example 112 page 35, example 114 page 50 - page 51, example 293 page 55 - page 96, table 1 claims -/-	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E⁺ earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- O⁺ document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P⁺ document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T⁺ later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X⁺ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y⁺ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2005

Date of mailing of the international search report

05/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911, D-69110 Heidelberg
Tel. (+31-70) 340-3540, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3316

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/010372

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, OHMOTO, KAZUYUKI ET AL "Preparation of pyrimidine compounds as antistress agents" XP002355154 retrieved from STN Database accession no 2005 395285 abstract & WO 2005/040135 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO , LTD , JAPAN) 6 May 2005 (2005-05-06)	1,16,19,22
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE, XP002355155 Database accession no brn856541 abstract	1,19,22
X	& ACHESON ET AL J CHEM RES MINIPRINT, 1979, page 3901,	1,22
A	WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC, JONES, ROBERT, M, SEMPLE, GRAEME, CHOI, JI) 10 September 2004 (2004-09-10) abstract page 60, examples claims	1-22

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/010372

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 20,21 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/EP2005/010372

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005060963 A	07-07-2005	NL 1027811 A1	21-06-2005
WO 2005040135 A1	06-05-2005	NONE	
WO 2004076413 A	10-09-2004	AU 2004215344 A1	10-09-2004
		CA 2515963 A1	10-09-2004

Form PCT/IBAR10 (patent family search) (January 2004)

16

19

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de Abril de 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/037501 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 213/76,
401/12, A61K 31/435, A61P 3/00

(74) Agente: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional
PCT/EP2005/010372

(22) Fecha de Registro Internacional
26 de Septiembre de 2005
(26 09 2005)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad
04104856.2 4 de Octubre de 2004 (04 10.2004) 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

(75) 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 [CH/CH],
Sonnmatweg 42, CH-4410 Liestal (CH) MAYWEG,
Alexander [DE/DE] Hangstrasse 34, 79539 Loerrach
(DE) NEIDHART, Werner [DE/FR], 9, rue du Steinier,
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, LY,
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

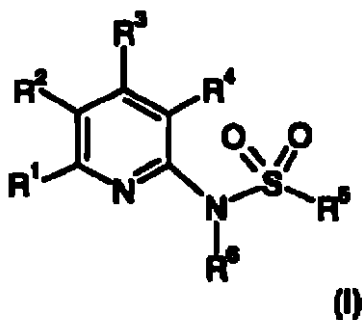
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma,
para toda clase de protección regional requerida). ARIPO (BW,
GH GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG ZM
ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG KZ, MD, RU, TJ, TM)
Europea (AT, BE, BG CH CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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

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

(54) Título ALQUIL-PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA PARA LA DIABETES



(57) Resumen Compuestos de formula (I), así como
sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los
mismos, en donde R¹ a R⁶ tienen los significados dados en
la reivindicación 1, se pueden usar en la forma de
composiciones farmacéuticas

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 April 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/037501 A1

(51) International Patent Classification: C07D 213/76, 401/12, A61K 31/435, A61P 3/00

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

(21) International Application Number
PCT/EP2005/010372

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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

(22) International Filing Date:
26 September 2005 (26.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data
04104856.2 4 October 2004 (04.10.2004) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Burundi (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, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

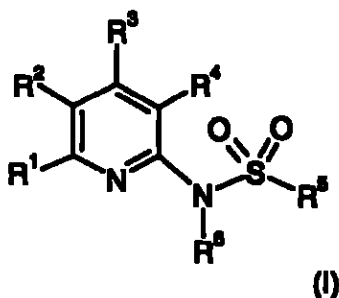
(71) Applicant (for all designated States except US) R. HOFFMANN LA ROCHE AG [CH/CH] Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and
(73) Inventor/Applicants (for US only) AMREIN, Kurt [CH/CH] Lettenweg 8, CH-4452 Ittingen (CH); HUNZIKER, Daniel [CH/CH] Buerklistrasse 14, CH-4313 Mosshin (CH); KUHN, Bernd [CH/CH] Sonnenmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH); MAYWEG, Alexander [DE/DE] Hangstrasse 34, 79539 Loerrach (DE); NEIDHART, Werner [DE/FR] 9 rue du Stainier F-68220 Hagenthal-le-Bas (FR).

Published.
— with international search report

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 ALKYL-PYRIDINES AS BETA INHIBITORS FOR DIABETES



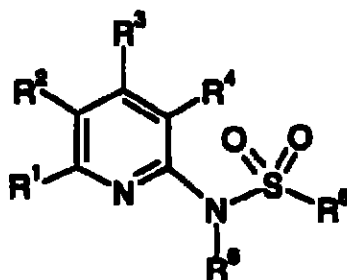
(57) Abstract Compounds of formula (I) as well as pharmaceutically acceptable salts and esters thereof wherein R¹ to R⁶ have the significance given in claim 1 can be used in the form of pharmaceutical compositions

WO 2006/037501 A1

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

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de formula



en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, anilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, heterociclilalcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxialquilaminocarbonilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, anilalquilo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi o haloalcoxi alquilo,

R^2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxialquilo, anilalcoxialquilo, haloalcoxialquilo, piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, trombolinilo, arilalquilo, anilalcoxi, aniloxi, heterociclilalcoxi o heterociclilalquilo,

R^3 es hidrógeno o alquil,

R^4 es hidrógeno, alquilo o halógeno,

R^5 es fenilo, naftilo, tofenilo, pindilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo, trombolilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilcarbonilo, anilo, anilalquilo, aniloxi, alcoxycarbonilalcoxi y alquilsulfonilo,

R^6 es hidrógeno o alquilo, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, con la condición que se excluye N-(6-(1,1-dimetiletil)-2-piridinil)-4-

metil-bencenosulfonamida, y en caso que R^1 es hidrógeno o metilo, entonces R^2 no es hidrógeno o metilo

2 Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 es fenilo, naftilo, pipendilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilcarbonilo, arilo, anloxi y alquilsulfonilo

3 Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^5 es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y arilo

4 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^6 es hidrógeno

5 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, anilo, alcoxialquilaminocarbonilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, anilalquiloalquilo o trifluoroalcoxialquilo

6 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es hidrógeno

7 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^2 es hidrógeno, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxialquilo, pipendilo, pirrolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, anilalquilo o anloxi

8 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es hidrógeno

9 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^4 es hidrógeno o halógeno

10 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁴ es hidrógeno

11 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 seleccionados de

3-Cloro-N-(6-etil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-etil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 3-cloro-2-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-4-sulfónico,
 3,4-dicloro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico,
 3,4-dimetoxi-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-5-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido pipendin-1-sulfónico,
 3-cloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-5-metil-bencenosulfonamida,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
 (6-isopropil-piridin-2-il)-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonamida,
 (6-isopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 [6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 3-cloro-N-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,

B

N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-pindin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-Cloro-N-[6-(3-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[6-(3-cloro-fenil)-pindin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2-metoxi-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[2,3]Bipindinil-6-il-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-metoxi-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-metoxi-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 5-fluoro-N-(6-metoxi-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-metoxi-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 3-cloro-N-(6-etoxi-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-etoxi-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 (6-etoxi-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 3-cloro-N-(6-etilsulfanil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-etilsulfanil-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 (6-etilsulfanil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 (6-etanosulfonil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-oxo-pentil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2-[6-(bifenil-4-sulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,
 [6-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-pindin-2-il]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 Metil éster del ácido [6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-
 acético,
 Metil éster del ácido [6-(5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-
 acético,

25/

N,N-dietil-2-[6-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida,
[6-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-pindin-2-il]-amida del ácido 4-fluoro-bifenil-4-sulfónico,

2-[6-(4-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-pindin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,

2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,

2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,

2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-3-metil-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,

2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-metil-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,

3-cloro-N-(6-hidroximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

2,5-difluoro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,

N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

5-fluoro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

2,5-difluoro-N-(6-hidroximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,

6-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-pindin-2-ilmetil éster del ácido acético,

(6-hidroximetil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,

3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,

N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-4-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,

2,5-Difluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,

5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,

(6-metoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido pipendin-1-sulfónico,

(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico,

3-cloro-4-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-

bencenosulfonamida,

3-cloro-2-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-

bencenosulfonamida,

2,5-difluoro-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,

5fluoro-2-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-

bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

3,4-dicloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropil-metoximetil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
 (5-ciclopropil-metoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[5-(4-Fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-3-
 trifluorometilbencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-2-
 metilbencenosulfonamida,
 N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il}- bencenosulfonamida,
 5-fluoro-2-metil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il}-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico,
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida,
 N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-5-metilbencenosulfonamida,
 (6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3,5-bis-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-

bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-2,5-dimetil-
 bencenosulfonamida,
 3-trifluorometil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 N-[5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-pindin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-difluoro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-difluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
 N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-pindin-2-il]-
 bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(3,3)3-trifluoro-propoximetil]-pindin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-(2)2,2-trifluoro-etoximetil]-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-5-metil-N-[6-(2)2,2-trifluoro-etoximetil]-pindin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-5-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-5-metil-N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipindinil-6'-il)-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-morfolin-4-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-bencil-pindin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-fenetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-{5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-pindin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-{5-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-pindin-2-il}-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pindin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-(5-fenoxi-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-[5-(2-quinolin-2-il-etil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-[5-(2-quinolin-2-il-etil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida, y
 3-cloro-2-metil-N-[5-(2-pindin-2-il-etil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

12 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
 11 seleccionados de

3-Cloro-N-(6-etil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-propil-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 3-cloro-2-metil-N-(6-propil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-(6-propil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 (6-propil-pindin-2-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico,
 3-cloro-N-(6-isopropil-pindin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,
 3-cloro-N-(6-hidroximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3,4-dicloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-bencloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-fluoro-bencloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-2-metil-

bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida,

3-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

(6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido Naftalen-1-sulfónico,

4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida,

N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,

N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,

4-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,

N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-

bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-6-metil-

bencenosulfonamida,

N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-

bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-

bencenosulfonamida,

4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-

bencenosulfonamida,

N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,

N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,

3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-

bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-

bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-

bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-6-metil-

bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-

bencenosulfonamida,

N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-

bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-

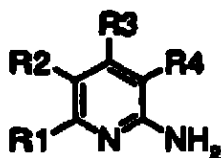
bencenosulfonamida,

30

3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipindinil-6'-il)-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-morfolin-4-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-bencil-pindin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-{5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-pindin-2-il}-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-{5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-pindin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pindin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-(5-fenoxi-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida, y
 2,4-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida

13 Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende

a) la reacción de un compuesto de acuerdo con la formula



II

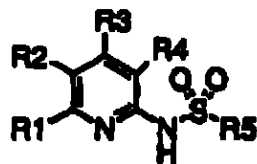
en la presencia de un compuesto de acuerdo con la formula



con el fin de obtener un compuesto de la formula

33

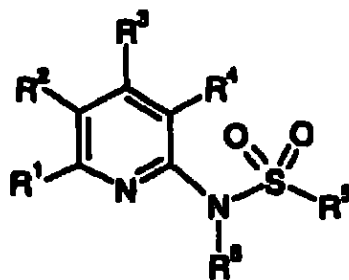
31



Ia

y opcionalmente

b) la reacción adicional en la presencia de un compuesto de la formula R⁶-X con el fin de obtener un compuesto de la formula



(I)

en donde R¹ a R⁶ se definen como en la reivindicación 1 y X es Cl, Br o I

14 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso como sustancia terapéuticamente activa

15 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de medicamentos para la profilaxis y terapia de enfermedades que son causadas por trastornos asociadas con la enzima 11beta-hidroxisteroide deshidrogenada 1

16 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo terapéuticamente inerte

17 El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de la diabetes, obesidad, trastornos alimenticios, dislipidemia e hipertensión

34

18 El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de la diabetes Tipo II

19 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, cuando es fabricado de acuerdo con un proceso de la reivindicación 13

20 Un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes, obesidad, trastornos alimenticios, dislipidemia e hipertensión, cuyo método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12

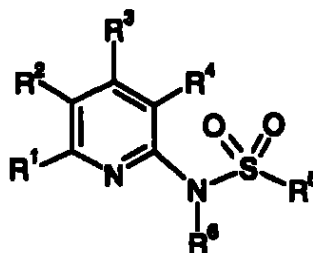
21 Un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes Tipo II, cuyo método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12

22 La invención como se ha descrito hasta aquí

33

CLAIMS

1 Compounds of formula



(I)

5 wherein

10 R¹ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, aminoalkyl, aryl, heterocyclyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanyl, alkylcarbonylalkyl, alkylcarbonyloxyalkyl, aminocarbonylalkyl, heterocyclylcarbonylalkyl, heterocyclylalkoxyalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkoxyalkylaminocarbonylalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, arylalkyloxyalkyl, aryloxyalkyl, haloalkyl, haloalkoxy or haloalkoxyalkyl,

R² is hydrogen, alkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, alkoxyalkyl, arylalkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, piperidyl, pyrrolidyl, morpholinyl, thiomorpholinyl arylalkyl, arylalkoxy, aryloxy, heterocyclylalkoxy or heterocyclylalkyl,

15 R³ is hydrogen or alkyl,R⁴ is hydrogen, alkyl or halogen,

20 R⁵ is phenyl, naphthyl, thiophenyl, pyridyl, quinolyl, piperidyl, morpholyl, thiomorpholyl or 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from alkyl, cycloalkyl, halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, hydroxyalkoxy, alkoxyalkoxy, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylcarbonyl, aryl, arylalkyl, aryloxy, alkoxy carbonylalkoxy and alkylsulfonyl,

R⁶ is hydrogen or alkyl,

32

34

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof; with the proviso that N-(6-(1,1-dimethylethyl)-2-pyridinyl)-4-methyl-benzenesulfonamide is excluded and in case R¹ is hydrogen or methyl then R² is not hydrogen or methyl

- 2 Compounds according to claim 1, wherein R³ is phenyl, naphthyl, piperidyl or 1,2,3,4-
5 tetrahydro-isoquinoliny optionally substituted with one to three substituents independently selected from alkyl, halogen, alkoxy, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylcarbonyl, aryl, aryloxy and alkylsulfonyl
- 3 Compounds according to claim 1 or 2, wherein R³ is phenyl or naphthyl optionally substituted with one to three substituents independently selected from alkyl,
10 halogen, trifluoromethyl, trifluoromethoxy and aryl
- 4 Compounds according to any one of claims 1 to 3, wherein R⁵ is hydrogen.
- 5 Compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein R¹ is alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aryl, alkoxyalkylaminocarbonylalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, arylalkyloxyalkyl or trifluoroalkoxyalkyl
- 15 6 Compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein R¹ is hydrogen
- 7 Compounds according to any one of claims 1 to 6, wherein R² is hydrogen, cycloalkylalkoxyalkyl, alkoxyalkyl, piperidyl, pyrrolidyl, morpholiny, thiomorpholiny, arylalkyl or aryloxy
- 8 Compounds according to any one of claims 1 to 7, wherein R³ is hydrogen
- 20 9 Compounds according to any one of claims 1 to 8, wherein R⁴ is hydrogen or halogen.
- 10 Compounds according to any one of claims 1 to 9, wherein R⁴ is hydrogen
- 11 Compounds according to any one of claims 1 to 10 selected from
- 25 3-Chloro-N-(6-ethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
Biphenyl-4-sulfonic acid (6-ethyl-pyridin-2-yl)-amide;
Biphenyl-4-sulfonic acid (6-propyl-pyridin-2-yl)-amide;

37

- Biphenyl-4-sulfonic acid [6-(2-chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-amide;
- 3-Chloro-N-[6-(2,4-difluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-[6-(3-fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-[6-(2,3-difluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 5 3-Chloro-N-[6-(2,5-dichloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[6-(2,5-Dichloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-[6-(3-chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[6-(3-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 10 5 Fluoro-N-[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-2 methyl-N-[6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 5 Fluoro-2-methyl-N-[6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 15 N-[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;
- N-[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N [6-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 20 5-Fluoro N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin 2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[2,3']Bipyridinyl 6 yl-3 chloro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 2,5-Difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 2,4-Dichloro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin 2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide;
- 25

36

- 3,4-Dichloro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl phenyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
3-Chloro-N-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
Biphenyl-4-sulfonic acid (6-methoxy-pyridin-2-yl)-amide;
5-Fluoro-N-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide,
5 Naphthalene-2-sulfonic acid (6-methoxy-pyridin-2-yl)-amide;
3-Chloro-N (6-ethoxy-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide,
Biphenyl-4-sulfonic acid (6-ethoxy-pyridin-2-yl)-amide;
Naphthalene-2-sulfonic acid (6-ethoxy-pyridin-2-yl)-amide,
3-Chloro-N-(6-ethylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
10 Biphenyl-4-sulfonic acid (6-ethylsulfanyl-pyridin-2-yl)-amide;
Naphthalene-2-sulfonic acid (6-ethylsulfanyl-pyridin-2-yl)-amide,
Naphthalene-2-sulfonic acid (6-ethanesulfonyl-pyridin-2-yl)-amide;
3-Chloro-2-methyl-N-[6-(2-oxo-pentyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
2-[6-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide;
15 Biphenyl-4-sulfonic acid [6-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-pyridin-2-yl]-amide;
[6-(3-Chloro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-yl]-acetic acid methyl ester;
[6-(5-Fluoro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-yl]-acetic acid methyl ester;
20 N,N-Diethyl-2 [6-(4'-fluoro-biphenyl-4-sulfonylamino)-pyridin-2-yl]-acetamide;
4-Fluoro-biphenyl-4-sulfonic acid [6-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-pyridin-2-yl]-amide;
2-[6-(4-Fluoro-biphenyl-4-sulfonylamino)-pyridin-2-yl]-N-(2-methoxy-ethyl)-acetamide;

3X

2-[6-(3-Chloro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide;

2-[6-(3,4-Dichloro-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide

5 2-[6-(3-Chloro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-3-methyl-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide;

2-[6-(3,4-Dichloro-benzenesulfonylamino)-3-methyl-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-acetamide;

3-Chloro-N-(6-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

10 2,5-Difluoro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide;

N-(6-Cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;

5-Fluoro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

2,5-Difluoro-N-(6-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

15 Acetic acid 6-(2,5-difluoro-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-ylmethyl ester;

Naphthalene-2-sulfonic acid (6-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-amide;

3-Chloro-N-(6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide;

20 N-(6-Cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-4-methyl-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;

25 2,5-Difluoro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;

-40

50

- 5 Fluoro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- Piperidine-1-sulfonic acid (6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-amide;
- Piperidine-1-sulfonic acid (6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-amide
- 5 3 Chloro-4-methyl-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-2-methyl-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 2,5-Difluoro-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 10 5-Fluoro-2-methyl-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-(6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 15 3,4-Dichloro-N-(6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 4-Fluoro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- N-[6-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 20 N-(5-Cyclopropyl-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide
- 4-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-benzenesulfonamide;
- N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 25 Piperidine-1-sulfonic acid (5-cyclopropyl-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-amide;

41

39

3-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;

8 N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;

N-(5-Methoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

10 3-Chloro-N-(5-methoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-2-methyl benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Fluoro-benzyloxymethyl) 6-methyl pyridin-2-yl]-3-trifluoromethylbenzenesulfonamide;

3-Chloro-N-[5-(4-fluoro-benzyloxymethyl) 6-methyl-pyridin-2-yl]-2-methylbenzenesulfonamide;

15 N-(5-Ethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethylbenzenesulfonamide;

3-Chloro-2-methyl-N-[6 [(methyl-propyl-amino) methyl]-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;

5-Fluoro-2-methyl-N-[6-[(methyl-propyl-amino)-methyl]-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;

20 3-Chloro-N-(5-ethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N (6-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

Naphthalene-1-sulfonic acid (6-cyclopropyl pyridin-2-yl)-amide,

4-Chloro-N-(6-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl benzenesulfonamide;

25 4-Chloro-N-(6-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-benzenesulfonamide,

N (6-Cyclopropyl pyridin 2 yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro N-(6-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-5 methylbenzenesulfonamide;

-12

40

Naphthalene-2-sulfonic acid (6-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-amide;

N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

5 N-(5-Ethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-3,5-bis-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

4 Chloro-N (5-ethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl] 3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

10 4 Chloro-N-[6-(4 fluoro benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;

3-Trifluoromethyl-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;

15 N-[5-(2-Fluoro-ethoxymethyl)-6-methyl-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide;

20 N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,

3-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide;

25 N-(5 Cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2 yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

2,4-Difluoro-N-[6-(3 fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin 2-yl]-benzenesulfonamide;

45

41

- 3-Chloro-N-[6-(3-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 2,4-Dichloro-N-[6-(3-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide;
- 2,4-Difluoro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 5 3-Chloro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide,
- 2,4-Dichloro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide;
- N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 10 4-Fluoro-N-[6-(3-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 4-Fluoro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
- N-[6-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide;
- 15 N-(6-Methoxymethyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 2,4-Dichloro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide,
- 3-Chloro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 3-Trifluoromethyl-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 20 2,4-Dichloro-6-methyl-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- N-[6-(2,2,2-Trifluoro-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
- 25 2,4-Dichloro-6-methyl N-[6-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl] benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-[6-(2-cyclopropyl-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl] benzenesulfonamide;

74

42

N-[6-(2-Cyclopropyl-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

N-[6-(2-Cyclopropyl-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

5 2,4-Dichloro-N-[6-(2-cyclopropyl-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-5-methyl-N-[6-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide,

10 2-Chloro-N-[6-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-5-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-N-[6-(3-chloro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide;

N-[6-(3-Chloro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

15 N-[6-(4-Chloro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-N-[6-(4-chloro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide;

20 N-[5-(2,2,2-Trifluoro-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-5-methyl-N-[5-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide,

3-Chloro-2-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-benzenesulfonamide;

25 3-Chloro-2-methyl-N-(5-pyrrolidin-1-yl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

3-Chloro-2-methyl-N-(5'-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

N-(5-Benzyl-pyridin-2-yl)-3-chloro-2-methyl-benzenesulfonamide;

45

43

- 3-Chloro-2-methyl-N-(5-phenethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-2-methyl-N-(6-methyl-5-phenethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-2-methyl-N-(5-thiomorpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 2,4-Dichloro-N-[5-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-pyridin-2-yl]-6-methyl-
benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-[5-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyridin-2-yl]-2-methyl-
benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-[5-[2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyridin-2-yl]-2-methyl-
benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-2-methyl-N-[5-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-pyridin-2-yl]-
benzenesulfonamide
- 3-Chloro-N-[5-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyridin-2-yl]-2-methyl-
benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-2-methyl-N-(5-phenoxy-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-N-[5-(2-chloro-phenoxy)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide,
- 3-Chloro-N-[5-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 2,4-Dichloro-6-methyl-N-(5-phenoxy-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 2,4-Dichloro-N-[5-(2-chloro-phenoxy)-pyridin-2-yl]-6-methyl-
benzenesulfonamide,
- 2,4-Dichloro-N-[5-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-2-yl]-6-methyl-
benzenesulfonamide,
- 3-Chloro-2-methyl-N-[5-(2-quinolin-2-yl-ethyl)-pyridin-2-yl]-
benzenesulfonamide;
- 2,4-Dichloro-6-methyl-N-[5-(2-quinolin-2-yl-ethyl)-pyridin-2-yl]-
benzenesulfonamide; and
- 3-Chloro-2-methyl-N-[5-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide

7/6

44

- 12 Compounds according to any one of claims 1 to 11 selected from
- 3-Chloro-N-(6-ethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;
- Biphenyl-4-sulfonic acid (6-propyl-pyridin-2-yl)-amide;
- 3-Chloro-2-methyl-N-(6-propyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 5 2,4-Dichloro-6-methyl-N-(6-propyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 5-Chloro-naphthalene-2-sulfonic acid (6-propyl-pyridin-2-yl)-amide;
- 3-Chloro-N-(6-isopropyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide;
- N-(6-Isopropyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 3-Chloro-2-methyl-N-[6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-
- 10 benzenesulfonamide;
- 2,5-Difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- 2,4-Dichloro-N-[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-
- benzenesulfonamide,
- 2-[6-(3-Chloro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-pyridin-2-yl]-N,N-diethyl-
- 15 acetamide,
- 3-Chloro-N-(6-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide,
- 3-Chloro-N-(6-methoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide,
- 3-Chloro-N-(6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-
- benzenesulfonamide;
- 20 3,4-Dichloro-N-(6-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;
- 4-Fluoro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;
- N-[6-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-
- benzenesulfonamide,
- 3-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-
- 25 benzenesulfonamide;

7.9

45

3-Chloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N-(5-methoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

6 N-(5-Ethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethylbenzenesulfonamide;

3-Chloro-N-(6-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide;

Naphthalene-1-sulfonic acid (6-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-amide;

4-Chloro-N-(6-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;

N-(6-Cyclopropyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

10 N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(5-ethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

15 2,4-Dichloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide;

N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-pyridin-2-yl)-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-N-(5-cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-6-methyl-benzenesulfonamide;

20 N-(5-Cyclopropylmethoxymethyl-6-methyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide;

25 4-Fluoro-N-[6-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

N-[6-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide;

AB

46

N-(6-Methoxymethyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

3-Trifluoromethyl-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;

5 2,4-Dichloro-6-methyl-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-6-methyl-N-[6-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-N-[6-(2-cyclopropyl-ethoxymethyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl benzenesulfonamide;

10 2,4-Dichloro-N-[6-(3-chloro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide;

N-[6-(4-Chloro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

15 2,4-Dichloro-N-[6-(4-chloro-benzyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide,

3-Chloro-2-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-benzenesulfonamide,

3-Chloro-2-methyl-N-(5-pyrrolidin-1-yl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

3-Chloro-2-methyl-N-(5-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

20 N-(5-Benzyl-pyridin-2-yl)-3-chloro-2-methyl-benzenesulfonamide;

3-Chloro-2-methyl-N-(6-methyl-5-phenethyl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

3-Chloro-2-methyl-N-(5-thiomorpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-N-[5-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide,

25 3-Chloro-N-[5-[2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide,

49

47

3-Chloro-N-[5-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;

3-Chloro-2-methyl-N-(5-phenoxy-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N-[5-(2-chloro-phenoxy)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;

5 3-Chloro-N-[5-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-2-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-6-methyl N-(5-phenoxy-pyridin-2-yl)-benzenesulfonamide;

2,4-Dichloro-N-[5-(2-chloro-phenoxy)-pyridin-2-yl] 6-methyl-benzenesulfonamide; and

10 2,4-Dichloro-N-[5-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-2-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide

13 A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 12 comprising

a) reaction of a compound according to formula

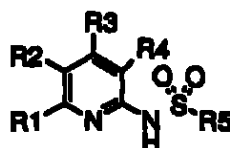


II

15 in the presence of a compound according to formula



in order to obtain a compound of the formula



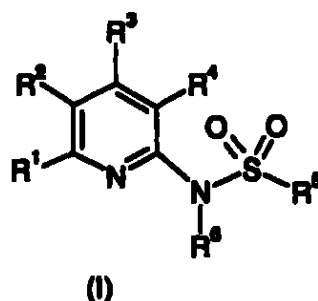
Ia

30

40

and optionally

b) further reaction in the presence of a compound of the formula R^6-X in order to obtain a compound of the formula



5 wherein R^1 to R^6 are defined as in claim 1 and X is Cl, Br or I

14. Compounds according to any one of claims 1 to 12 for use as therapeutically active substance
- 15 Compounds according to any one of claims 1 to 12 for the preparation of medicaments for the prophylaxis and therapy of illnesses which are caused by disorders associated with the enzyme 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1
- 16 A pharmaceutical composition comprising a compound in accordance with any one of claims 1 to 12 and a therapeutically inert carrier
- 17 The use of a compound according to any one of claims 1 to 12 for the preparation of medicaments for the treatment and prophylaxis of diabetes, obesity, eating disorders, dyslipidaemia and hypertension
- 18 The use of a compound according to any one of claims 1 to 12 for the preparation of medicaments for the treatment and prophylaxis of diabetes Type II
- 19 A compound according to any one of claims 1 to 12, when manufactured according to a process of claim 13
- 20 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 12.

57

49

- 21 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 of claims 1 to 12.
22. The invention as hereinbefore described.

5

82

50

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)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22717	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPBA/416																									
Solicitud internacional No PCT/EP2005/010372	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26 09.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.10 2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV C07D213/76 C07D401/12 A61K31/435 A61P3/00																										
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 trasmitido 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 medios) 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 style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <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>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <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 06 04.2006	Fecha de terminación de este reporte 20 10 2006																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Stix-Malaun, Elke Teléfono No +49 89 2399-																									

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, 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

1-97 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-22 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

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 está indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ secuencia que enumera (*especificar*)

☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*)

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a 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 20-22

porque

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos 20, 21 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*)

ver hoja separada

☐ 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 un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 22

☐ 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

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

1 Afirmación

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	16, 17, 18, 20, 21
	No	Reivindicaciones	1, 13, 19
Nivel Inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones	
	No	Reivindicaciones	1-21
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1-19
	No	Reivindicaciones	

2 Citaciones y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja separada

Casilla No. VI Algunos documentos citados

1 Algunos documentos publicados (Regla 70 10)

y/o

2 Escritos no revelados (Regla 70 9)

ver hoja separada

III NO ESTABLECIMIENTO

54

Las reivindicaciones 20, 21 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67 1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT)

La reivindicación 22 no es clara puesto que le falta una categoría y se refiere a la descripción. Además, deja a la persona versada en duda sobre cuál materia objeto está cubierta por dicha reivindicación. Por lo tanto, no se ha establecido ninguna opinión sobre novedad, nivel inventivo, aplicabilidad industrial Regla 6 2(a) PCT

V AFIRMACIÓN RAZONADA

1 TECNICA ANTERIOR

Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional

- D1 DATABASE BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANFURT-MAIN, DE XP002355155 Database accession no brn856541
- D2 WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC, JONES, ROBERT, M, SEMPLE, GRAEME, CHOI, JI) 10 de septiembre de 2004 (2004-09-10)

han sido considerados para el procedimiento de examen.

2 NOVEDAD

La materia objeto de las Reivindicaciones es anticipada por D1 (Artículo 33(2) PCT). El compuesto del resumen está cubierto por las definiciones actuales de la reivindicación 1. Dicho compuesto no es para uso médico. En concordancia, las reivindicaciones para uso médico son novedosas.

La materia objeto reivindicada es considerada una selección novedosa frente a las de D2.

3 NIVEL INVENTIVO

La materia objeto de las Reivindicaciones no cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT por las siguientes razones:

Los compuestos de la presente solicitud pueden ser vistos en la disposición adicional de piridinas que actúan como 11b-HSD1-inhibidores (T2D) y que por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes o la obesidad.

El estado de la técnica más cercano para la presente solicitud está representado por D2. Los compuestos de D2 son del mismo uso que los actualmente reivindicados. Como ya se dijo bajo el ítem de novedad, los compuestos reivindicados actualmente representan una selección, únicamente.

Dicha selección únicamente puede considerarse como inventiva, si la presente solicitud muestra efectos o propiedades inesperados en relación con el resto del rango de D2. Sin embargo, dichos efectos o propiedades no están indicados en la solicitud. En ausencia de

55



resultados de exámenes comparativos u otra información apropiada no es posible decidir si dicho problema ha sido resuelto o no

4 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 17, 18, 20, 21 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

VI CIERTOS DOCUMENTOS CITADOS

- D3 WO 2005/060963 A (PFIZER INC, EDWARDS, MARTIN, PAUL, JOHNSON, THEODORE, OTTO, JR, NAIR) 7 de julio de 2005 (2005-07-07)
- D4 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US: OHMOTO, KAZUYUKI ET AL "Preparation of pyrimidine compounds as antistress agents" XP002355154 retrieved from STN Database accession no 2005 395285

D3 y D4 serán técnica anterior altamente relevante en la fase regional

III NO ESTABLECIMIENTO

Las reivindicaciones 20, 21 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67 1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT)

La reivindicación 22 no es clara puesto que le falta una categoría y se refiere a la descripción. Además, deja a la persona versada en duda sobre cuál materia objeto está cubierta por dicha reivindicación. Por lo tanto, no se ha establecido ninguna opinión sobre novedad, nivel inventivo, aplicabilidad industrial Regla 6 2(a) PCT

V AFIRMACIÓN RAZONADA

56

1 TECNICA ANTERIOR

Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional

- D1 DATABASE BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANFURT-MAIN,
DE XP002355155 Database accession no brn856541
D2 WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC, JONES, ROBERT, M, SEMPLE,
GRAEME, CHOI, JI) 10 de septiembre de 2004 (2004-09-10)

han sido considerados para el procedimiento de examen.

2 NOVEDAD

La materia objeto de las Reivindicaciones es anticipada por D1 (Artículo 33(2) PCT) El compuesto del resumen está cubierto por las definiciones actuales de la reivindicación 1 Dicho compuesto no es para uso médico En concordancia, las reivindicaciones para uso médico son novedosas

La materia objeto reivindicada es considerada una selección novedosa frente a las de D2

3 NIVEL INVENTIVO

La materia objeto de las Reivindicaciones no cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT por las siguientes razones

Los compuestos de la presente solicitud pueden ser vistos en la disposición adicional de piridinas que actúan como 11b-HSD1-inhibidores (T2D) y que por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes o la obesidad

El estado de la técnica más cercano para la presente solicitud está representado por D2. Los compuestos de D2 son del mismo uso que los actualmente reivindicados Como ya se dijo bajo el ítem de novedad, los compuestos reivindicados actualmente representan una selección, únicamente

Dicha selección únicamente puede considerarse como inventiva, si la presente solicitud muestra efectos o propiedades inesperados en relación con el resto del rango de D2. Sin embargo, dichos efectos o propiedades no están indicados en la solicitud En ausencia de resultados de exámenes comparativos u otra información apropiada no es posible decidir si dicho problema ha sido resuelto o no

4 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

57

5x

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 17, 18, 20, 21 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

VI CIERTOS DOCUMENTOS CITADOS

- D3 WO 2005/060963 A (PFIZER INC, EDWARDS, MARTIN, PAUL, JOHNSON, THEODORE, OTTO, JR, NAIR) 7 de julio de 2005 (2005-07-07)
- D4 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US-OHMOTO, KAZUYUKI ET AL "Preparation of pyrimidine compounds as antistress agents" XP002355154 retrieved from STN Database accession no 2005 395285

D3 y D4 serán técnica anterior altamente relevante en la fase regional.

6C

PCT

58

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CASE 22717		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA#16
International application No PCT/EP2005/010372		International filing date (day/month/year) 28 09 2005		Priority date (day/month/year) 04 10 2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV C07D213/76 C07D401/12 A61K31/435 A61P3/00				
Applicant F HOFFMANN-LA ROCHE AG				
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 607 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 06 04 2006		Date of completion of this report 20 10 2006		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority  European Patent Office D-80286 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx. 523856 epmu d Fax +49 89 2399 4465		Authorized officer Stix-Malaun, Elke Telephone No +49 89 2399- 		

61

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2005/010372

59

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

1-87 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 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"

62

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2005/010372

60

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 20-22
because
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos 20,21 (Industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
see separate sheet
 - ☐ 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 22
 - ☐ 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

63

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No **61**
PCT/EP2005/010372

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	16,17,18,20,21
	No	Claims	1,13,19
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-21
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-19
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Box No VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rule 70 10)

and / or

2 Non-written disclosures (Rule 70 9)

see separate sheet

III NON-ESTABLISHMENT

62

Claims 20,21 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 these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT)

Claim 22 is not clear since it lacks a category and it refers to the description. Furthermore it leaves a skilled person in doubt which subject matter is covered by said claim. Therefore, no opinion on novelty, inventive step, industrial applicability has been established (Rule 6 2 (a) PCT)

V REASONED STATEMENT

1 PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

- D1 DATABASE BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,
FRANKFURT-MAIN, DE, XP002355155 Database accession no. bm856541
D2 WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC, JONES, ROBERT, M,
SEMPLE, GRAEME, CHOI, JI) 10 September 2004 (2004-09-10)

have been considered for the examination procedure

2 NOVELTY

The subject-matter of the Claims is anticipated by D1 (Article 33(2) PCT). The compound of the abstract is covered by the present definitions of claim 1. Said compound is not of medical use. Accordingly, the medical use claims are novel.

The claimed subject-matter is considered to be a novel selection vis à vis the ones of D2.

3 INVENTIVE STEP

The subject-matter of the Claims does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons:

The compounds of the present application may be seen in the further provision of pyridines acting as 11 β -HSD1-inhibitors (T2D) and which are therefore useful in the treatment of diseases such as diabetes or obesity.

The closest state of the art for the present application is represented by D2. The compounds of D2 are of the same use as the presently claimed ones. As already stated under item novelty, the presently claimed compounds represent a selection, only.

Such a selection can only be regarded as inventive, if the present application exhibits unexpected effects or properties in relation to the rest of the range of D2. However, no such effects or properties are indicated in the application. In the absence of

65

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

International application No

PCT/EP2005/010372

comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not

4 INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present Claims 17,18,20,21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.



VI CERTAIN DOCUMENTS CITED

D3 WO 2005/060963 A (PFIZER INC, EDWARDS, MARTIN, PAUL, JOHNSON, THEODORE, OTTO, JR, NAIR,) 7 July 2005 (2005-07-07)

D4 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, OHMOTO, KAZUYUKI ET AL "Preparation of pyrimidine compounds as antistress agents" XP002355154 retrieved from STN Database accession no 2005 395285

D3 and D4 will become highly relevant prior art in the regional phase

III NON-ESTABLISHMENT



Claims 20,21 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 these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Claim 22 is not clear since it lacks a category and it refers to the description. Furthermore it leaves a skilled person in doubt which subject matter is covered by said claim. Therefore, no opinion on novelty, inventive step, industrial applicability has been established (Rule 6 2 (a) PCT).

V REASONED STATEMENT

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

International application No

PCT/EP2005/010372

1 PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

- D1 DATABASE BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,
FRANKFURT-MAIN, DE, XP002355155 Database accession no bm856541
D2 WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC, JONES, ROBERT, M,
SEMPLE, GRAEME, CHOI, JI) 10 September 2004 (2004-09-10)

have been considered for the examination procedure

2 NOVELTY

The subject-matter of the Claims is anticipated by D1 (Article 33(2) PCT) The compound of the abstract is covered by the present definitions of claim 1 Said compound is not of medical use Accordingly, the medical use claims are novel

The claimed subject-matter is considered to be a novel selection vis à vis the ones of D2

3 INVENTIVE STEP

The subject-matter of the Claims does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons

The compounds of the present application may be seen in the further provision of pyridines acting as 11b-HSD1-inhibitors (T2D) and which are therefore useful in the treatment of diseases such as diabetes or obesity

The closest state of the art for the present application is represented by D2 The compounds of D2 are of the same use as the presently claimed ones As already stated under item novelty, the presently claimed compounds represent a selection, only

Such a selection can only be regarded as inventive, if the present application exhibits unexpected effects or properties in relation to the rest of the range of D2 However, no such effects or properties are indicated in the application In the absence of comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not

4 INDUSTRIAL APPLICABILITY

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

International application No.

PCT/EP2005/010372

For the assessment of the present Claims 17,18,20,21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

VI CERTAIN DOCUMENTS CITED

- D3: WO 2005/060963 A (PFIZER INC; EDWARDS, MARTIN, PAUL; JOHNSON, THEODORE, OTTO, JR; NAIR,) 7 July 2005 (2005-07-07)
D4: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OHMOTO, KAZUYUKI ET AL: "Preparation of pyrimidine compounds as antistress agents" XP002355154 retrieved from STN Database accession no. 2005:395285

D3 and D4 will become highly relevant prior art in the regional phase.

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

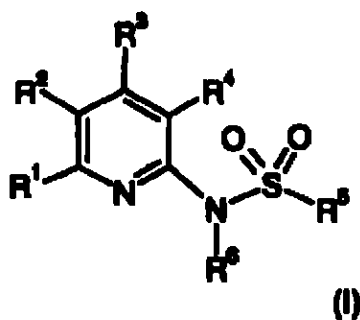
2

**ALQUIL-PIRIDINAS COMO INHIBIDORES
DE 11-BETA PARA LA DIABETES**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

ALQUIL-PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA PARA LA DIABETES

Compuestos de formula (I)



así como sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, en donde R¹ a R⁶ tienen los significados dados en la reivindicación 1, se pueden usar en la forma de composiciones farmacéuticas

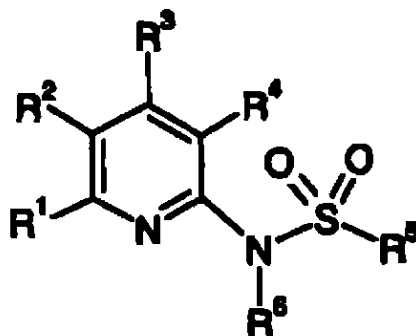
70



ALQUIL-PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA PARA LA DIABETES

La presente invención está relacionada con derivados de piridina novedosos útiles como inhibidores 11b-HSD1 (T2D)

La invención está relacionada particularmente con compuestos de formula I



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, hidroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, ariilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxialquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclilalcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxialquilaminocarbonilalquilo, cicloalquilalcoxialquil, anilalquiloalquilo, aniloxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi o haloalcoxialquilo,

R^2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxialquilo, anilalcoxialquilo, haloalcoxialquilo, piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo ariilalquilo, anilalcoxi, aniloxi, heterociclilalcoxi o heterociclilalquilo,

R^3 es hidrógeno o alquilo,

R^4 es hidrógeno, alquilo o halógeno,

R^5 es fenilo, naftilo, tiofenilo, piridilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo, tiomorfolilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo,

halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxiálquilo, hidroxialcoxi, alcoxiálcoxi, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilcarbonilo, anilo, aniloalquilo, anloxi, alcóxicarbonilalcoxi y alquilsulfonilo,

R^6 es hidrógeno o alquilo,

con la condición que se excluye N-(6-(1,1-dimetiletil)-2-pindinilo)-4-metil-bencenosulfonamida y en caso que R^1 es hidrógeno o metilo, entonces R^2 no es hidrógeno o metilo

Los glucocorticoides (Cortisol en humanos, corticosterona en ratones y ratas) son una clase importante de adrenocorticosteroides que regulan cualquier proceso metabólico u homeostático y forman un componente clave de la respuesta al estrés. Los glucocorticoides actúan mediante los receptores glucocorticoides intracelulares y, en algunos tejidos, los receptores mineralocorticoides, siendo ambos factores de transcripción nuclear. La acción glucocorticoide sobre tejidos objetivo depende no solamente de las concentraciones de esteroide circulantes y la expresión celular de los receptores, sino que también en las enzimas intracelulares que determinan críticamente en qué medida los glucocorticoides obtienen acceso a los receptores en una forma activa. Las 11beta-hidroxisteroide dehidrogenasas (11beta-HSD's) catalizan la interconversión del principal 11-hidroxí-glucocorticoide activo (Cortisol en los hombres) y sus metabolitos 11-ceto inactivos (cortisona en hombres).

La enzima 11beta-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11beta-HSD1) inter-convierte glucocorticoides inactivos a activos, jugando un papel importante en la modulación local de la concentración de agonista celular y por ende, la activación de los receptores corticosteroides en tejidos objetivos. En un estudio reciente hecho por F. Hoffmann-La Roche, se analizaron las diferencias en la expresión del gen en hombres delgadas y obesas usando tecnología de ordenamiento de gen con el fin de identificar cambios específicos en la expresión del gen que podría estar asociada con la resistencia a la insulina o el metabolismo alterado. Este estudio reveló que el mRNA para 11beta-HSD1 es aproximadamente dos veces mayor regulada en el tejido adiposo en individuos obesos. Más aún, la sobreexpresión de 11beta-HSD1 en adipocitos de ratones condujo a la obesidad visceral y al fenotipo tipo síndrome X (Masuzaki H et al ,

3
70

Science 2001 Dec 7, 294(5549) 2166-70) Tomados juntos, estos datos soportan contundentemente un papel importante de la 11beta-HSD1 en la inducción de obesidad y la discapacidad de la homeóstasis de glucosa y los parámetros lípidos. Así, la inhibición selectiva de esta enzima podría disminuir los niveles de glucosa en la sangre en pacientes diabéticos Tipo 2, normalizar parámetros lípidos elevados y/o reducir el peso en sujetos obesos.

La primera indicación farmacológica que la inhibición de 11beta-HSD1 en los hombres puede tener efectos benéficos, se obtuvo usando carbenoxolona, un fármaco anti-úlceras que inhibe la 11beta-HSD1 y la enzima relacionada 11beta-HSD2. El tratamiento con carbenoxolona condujo a un aumento en la sensibilidad a la insulina que indica que la inhibición de 11beta-HSD1 puede reducir los niveles de Cortisol celular y por lo tanto, minimizar algunos de sus efectos nocivos (Walker et al 1995, J Clin Endocrinol Metab 80, 31155-3159).

La 11beta-HSD1 está expresada en muchos tejidos incluyendo hígado, tejido adiposo, músculos lisos vasculares, páncreas y cerebro. Su actividad depende de la NADP(H) y tiene una afinidad relativamente baja para su sustrato (comparado con 11beta-HSD2). La 11 beta-HSD1 en homogenados de tejido y cuando es purificada, es bidireccional, mostrando reacciones de 11beta-dehidrogenasa y 11 beta-reductasa, con mayor estabilidad de la actividad de dehidrogenasa (P M Stewart y Z S Krozowski, Vitam Horm 57 (1999), pp 249-324). Sin embargo, cuando la actividad de enzima es probada en células intactas, predomina la actividad de 11beta-reductasa, que regenera los glucocorticoides activos de las formas 11-ceto inertes. Tal regeneración glucocorticoide aumentará los niveles de glucocorticoide celular efectivos amplificando así la actividad de glucocorticoide. Es esta concentración de Cortisol elevada la que puede conducir a la producción de glucosa hepática elevada, la diferenciación de adipocito y la resistencia a la insulina.

La inhibición de 11beta-HSD1 debe reducir no solamente los síntomas típicos asociados al Síndrome X / Diabetes, sino que también debe ser segura y sin efectos secundarios importantes. Los estudios con el inhibidor no específico carbenoxolona resalta la importancia de desarrollar inhibidores de 11beta-HSD1 específicos. La inhibición de la enzima 11beta-HSD2 es mal tolerada y produce presión sanguínea aumentada. En contraste, la inhibición de

73

4
H

11beta-HSD1 debe ser bien tolerada porque se encontró que los ratones carentes de 11beta-HSD1 son saludables y resisten la hiperglucemia provocada por la obesidad o el estrés (Kotelevtsev Y et al , Proc Natl Acad Sci U S A 1997 Dec 23, 94(26) 14924-9) En forma similar a la inanición, estos ratones habían atenuado la activación de las enzimas hepáticas claves que están involucradas en la gluconeogénesis. Adicionalmente, estos ratones habían mejorado los perfiles de lípido y lipoproteína sugiriendo que la inhibición de HSD1 podría ser altamente eficaz y segura. Reportes recientes indican que los inhibidores de 11beta-HSD1 podrían también ser benéficos para reducir la presión sanguínea alta (Masuzaki H et al , J Clin Invest 2003 July, 112(1) 83-90, Rauz S et al , QJM 2003 July; 96(7) 481-90) para mejorar la cognición (Sandeep TC et al , Proc Natl Acad Sci USA 2004 Apr 27, 101(17) 6734-9) o para mejorar los déficits asociados con el Alzheimer. Tomada conjunta, la inhibición de 11beta-HSD1 podría ser un criterio seguro y eficaz para tratar los síntomas de la diabetes, obesidad y otras enfermedades.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres son novedosos y tienen propiedades farmacológicas valiosas. En particular, son inhibidores de 11b-HSD1 (T2D) y muestran selectividad contra la enzima 11beta-HSD2 relacionada. Por lo tanto, los compuestos que son inhibidores de 11beta-HSD1 específicos (T2D) representan un criterio para, p.e., disminuir los niveles de glucosa y normalizar los parámetros lípidos en pacientes diabéticos Tipo 2 modulando la concentración local del cortisol glucocorticoide activo en tejido objetivo (hígado, tejido adiposo).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos metabólicos, obesidad, dislipidemia, hipertensión y/o diabetes, particularmente diabetes Tipo II.

Los compuestos de esta invención pueden además usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la presión ocular alta, cognición, Alzheimer y/o neurodegeneración.

Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula I y sus sales y ésteres mencionados anteriormente per se y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la fabricación de dichos compuestos, intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que

H

5 72

contienen dichos compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres, el uso de dichos compuestos, ésteres y sales para la profilaxis y/o terapia de enfermedad, especialmente en el tratamiento o profilaxis de trastornos alimenticios, obesidad, dislipidemia, hipertensión y/o diabetes, particularmente diabetes Tipo II, y el uso de dichos compuestos, sales y ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de trastornos metabólicos, obesidad, dislipidemia, hipertensión y/o diabetes, particularmente diabetes Tipo II

Los compuestos de la presente invención pueden además ser combinados con agonistas PPAR (alfa, gama, delta), DHEA (deshidroepiandrosterona), inhibidores de DPPIV, inhibidores de insulina y/o lipasa, particularmente orlistat

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y particularmente prefendo, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₈ son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferiblemente metilo y etilo y el más prefendo es el metilo

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y preferiblemente un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquil C₃-C₈ son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, preferiblemente ciclopropilo

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquilo-O- en el cual el término "alquilo" tiene el significado dado previamente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec butoxi y tert. Butoxi, preferiblemente metoxi y etoxi, y el más prefendo es metoxi

85

El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo hidroxil. Ejemplos de hidroxialquilo son hidroximetilo e hidroxietilo.

El término "anilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, preferiblemente un grupo fenilo que porta opcionalmente uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a tres, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamilo, alcóxicarbamilo, metilendioxi, carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxil, nitró, alquil-SO₂, amino-SO₂, cicloalquilo y similares. Se prefieren fenilo o naftilo, particularmente fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, alcoxi, trifluorometoxi, nitró y trifluorometilo. El particularmente preferido es el fenilo.

El término "aniloxi", solo o en combinación, significa un grupo anilo-O- en el cual el término "anilo" tiene el significado dado previamente.

El término "heterociclilo", solo o en combinación significa un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más hetero átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Si se desea, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono por halógeno, alquilo, alcoxi, oxo, etc y/o en un átomo de nitrógeno secundario (p.e. -NH-) por alquilo, cicloalquilo, alcóxicarbonilo, alcanilo, fenilo o fenilalquilo o en un átomo de nitrógeno terciario (p.e. =N-) por óxido, siendo preferidos halógeno, alquilo, cicloalquilo y alcoxi. Ejemplos de tales grupos heterociclilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, trombolinilo, pirazolo, imidazolo (p.e. imidazol-4-ilo y 1-benciloxycarbonil-imidazol-4-ilo), pirazolo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, hexahidro-pirimidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo (p.e. 2-indolilo), quinolilo (p.e. 2-quinolilo, 3-quinolilo y 1-óxido-2-quinolilo), isoquinolilo (p.e. 1-isoquinolilo y 3-isoquinolilo), tetrahydroquinolilo (p.e. 1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolilo), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo (p.e. 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-isoquinolilo) y quinoxalinilo. Los ejemplos preferidos son tofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo, trombolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo y tiazolilo.

✓ 24

Ejemplos particularmente preferidos son piperidilo, morfolilo, tiomorfolilo, piridinilo y pirrolidinilo

El término "amino", solo o en combinación, significa un grupo amino terciario primario, secundario o terciario enlazado mediante el átomo de nitrógeno, portando el grupo amino secundario un sustituyente alquilo o cicloalquilo y portando el grupo amino terciario dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo similares o diferentes o dos sustituyentes nitrógeno forman juntos un anillo, tal como, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino etc, preferiblemente amino primario, dimetilamino y dietilamino y particularmente dimetilamino

El término "halógeno", solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo y preferiblemente flúor, cloro o bromo

El término "haloalquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo como se define anteriormente, en donde uno o más, preferiblemente uno a cinco átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno, preferiblemente flúor. Ejemplos de tales grupos haloalquilo son difluorometilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo. Se prefiere el trifluorometilo.

El término "haloalcoxi", solo o en combinación, significa un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en donde uno o más, preferiblemente uno a cinco átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno, preferiblemente flúor. Ejemplos de tales grupos haloalcoxi son difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluoroetoxi y pentafluoroetoxi. Se prefieren el trifluorometoxi y monofluoroetoxi. El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo hidroxilo. Ejemplos de hidroxialquilo son hidroximetilo y hidroxietilo.

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

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

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

27

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

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases libres o los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otra forma. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maléico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Adicionalmente, estas sales pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se encuentran naturalmente, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina y similares. El compuesto de fórmula I también puede estar presente en la forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de los compuestos de fórmula I son las sales de clorhidrato.

Los compuestos de fórmula I también pueden estar solvatados, p.e. hidratados. La solvatación se puede efectuar en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar p.e., como consecuencia de propiedades higroscópicas de un compuesto de fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluyen solvatos fisiológicamente aceptables. "Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proveer derivados que son capaces de convertirse de nuevo a los compuestos base in vivo. Ejemplos de tales compuestos incluyen derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente débiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltometilo y ésteres de pivaloiloximetilo.

Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de formula general (I), similares a los ésteres metabólicamente débiles, que son capaces de producir los compuestos base de formula general (I) in vivo, están dentro del alcance de esta invención

Los compuestos de formula I pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en la forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mixturas de racematos diastereoisoméricos

⑤

Se prefieren los compuestos de formula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, particularmente los compuestos de formula I

Se prefieren los compuestos de formula I, en donde R⁵ es fenilo, naftilo, tofenilo, pindilo, quinolilo, pipendilo, morfolilo, tomorfolilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilcarbonilo, anilo, anialquilo, anloxi, alcoxycarbonilalcoxi y alquil-SO₂-

⑥

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de formula I, en donde R⁵ es fenilo, naftilo, tofenilo, piridilo, quinolilo, pipendilo, morfolilo, tomorfolilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilcarbonilo, anilo, anialquilo, anloxi, alcoxycarbonilalcoxi y alquil-SO₂-

Prefendos adicionalmente son los compuestos de acuerdo con la formula I, en donde R⁵ es fenilo, naftilo, pipendilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilcarbonilo, anilo, anloxi y alquil-SO₂-

16 77

Particularmente preferidos son los compuestos de formula I, en donde R^5 es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y anilo

También son preferidos los compuestos de acuerdo con la formula I, en donde R^6 es hidrógeno

Son preferidos los compuestos de formula I, en donde R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, anilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxialquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclicarbonilalquilo, heterociclicarboxialquilo tal como p e pindimetoximetilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxialquilaminocarbonilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, anilalquiloalquilo, aniloxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi o haloalcoxialquilo

Son preferidos adicionalmente los compuestos de formula I, en donde R^1 es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, anilo, alcoxialquilaminocarbonilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, anilalquiloalquilo o trifluoroalcoxialquilo

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de formula I, en donde R^1 es hidrógeno

Son preferidos los compuestos de formula I, en donde R^2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxialquilo, anilalcoxialquilo, haloalcoxialquilo tal como p e fluoro-etoximetilo o trifluoro-etoximetilo, piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, tomorfolinilo, anilalquilo, ariloalcoxi, aniloxi, heterociclicarboxi o heterociclicarboxialquilo,

Adicionalmente preferidos son los compuestos de formula I, en donde R^2 es hidrógeno, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxialquilo, piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, tomorfolinilo, anilalquilo o aniloxi

También se prefieren los compuestos de acuerdo con la formula I, en donde R^3 es hidrógeno

88

11
79

Adicionalmente preferidos son los compuestos de acuerdo con la formula I, en donde R⁴ es hidrógeno o halógeno

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de formula I, en donde R⁴ es hidrógeno

Ejemplos de compuestos de formula (I) preferidos son

3-cloro-N-(6-etil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
(6-etil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
(6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
3-cloro-2-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
(6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
3,4-dicloro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
2,5-difluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
(6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico,
3,4-dimetoxi-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
4,5-dicloro-2-fluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-5-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
(6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico,
3-cloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,
2,5-difluoro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-5-metil-bencenosulfonamida,
N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida,
N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
(6-isopropil-piridin-2-il)-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico,
N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonamida,
(6-isopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
3-cloro-N-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,

12
67

3-cloro-N-[6-(2,3-difluoro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-pindin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
3-Cloro-N-[6-(3-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
N-[6-(3-cloro-fenil)-pindin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
5-fluoro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
5-fluoro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
N-[6-(2-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
N-[6-(2-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[6-(2-metoxi-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
N-[2,3']Bipindinil-6-il-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
3,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(6-metoxi-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
(6-metoxi-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
5-fluoro-N-(6-metoxi-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
(6-metoxi-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
3-cloro-N-(6-etoxi-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
(6-etoxi-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
(6-etoxi-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
3-cloro-N-(6-etilsulfanil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
(6-etilsulfanil-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
(6-etilsulfanil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
(6-etanosulfonil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
3-cloro-2-metil-N-[6-(2-oxo-pentil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
2-[6-(bifenil-4-sulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietyl-acetamida,
[6-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-pindin-2-il]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
Metil éster del ácido [6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-acético,
Metil éster del ácido [6-(5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-acético,
N,N-dietyl-2-[6-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-pindin-2-il]-acetamida,

82

[6-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-pindin-2-il]-amida del ácido 4-fluoro-bifenil-4-sulfónico,

2-[6-(4-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-pindin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,

2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,

2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,

2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-3-metil-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,

2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-metil-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,

3-cloro-N-(6-hidroximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

2,5-difluoro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,

N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

5-fluoro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

2,5-difluoro-N-(6-hidroximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,

6-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-pi[tau]idin-2-ilmetil éster del ácido acético,

(6-hidroximetil-pindin-2-il)-amida del ácido Naftalen-2-sulfónico,

3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,

N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-4-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,

2,5-Difluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,

5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,

(6-metoximetil-pindin-2-il)-amida del ácido pipendin-1-sulfónico,

(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido pipendin-1-sulfónico,

3-cloro-4-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,

3-cloro-2-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,

2,5-Difluoro-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,

5-fluoro-2-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

3,4-dicloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,

4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,

N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropil-metoximetil-pindin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
 (5-ciclopropil-metoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido pipendin-1-sulfónico,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-2-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-2,5-difluoro-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-metoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[5-(4-Fluoro-benciloximetil)-6-metil-pindin-2-il]-3-
 trifluorometilbencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-pindin-2-il]-2-
 metilbencenosulfonamida,
 N-(5-etoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-pindin-2-il}-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-2-metil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-pindin-2-il}-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-ciclopropil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico,
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida,
 N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-5-metilbencenosulfonamida,
 (6-ciclopropil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(5-etoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3,5-bis-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-2,5-dimetil-
 bencenosulfonamida,

15
82

3-trifluorometil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-
bencenosulfonamida,
N-[5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-pindin-2-il]-3-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-6-metil- bencenosulfonamida,
N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
3-Cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-6-metil-
bencenosulfonamida,
N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
2,4-difluoro-N-[6-(3-fluoro-bencloximetil)-pindin-2-il] -bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[6-(3-fluoro-bencloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(3-fluoro-bencloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-
bencenosulfonamida,
2,4-difluoro-N-[6-(4-fluoro-bencloximetil)-pindin-2-il] -bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[6-(4-fluoro-bencloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
2,4-Dicloro-N-[6-(4-fluoro-bencloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-
bencenosulfonamida,
N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[6-(3-fluoro-bencloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-bencloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
N-[6-(4-fluoro-bencloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometoxi- bencenosulfonamida,
N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-
bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-pindin-2-il]-
bencenosulfonamida,
N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil- bencenosulfonamida,

83

2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-
bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil- bencenosulfonamida,
N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-6-metil-
bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-5-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-
bencenosulfonamida,
2-cloro-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-5-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-
bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-6-metil-
bencenosulfonamida,
N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil- bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-5-metil-N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-
bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-
bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(5-morfolin-4-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
N-(5-bencil-pindin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(5-fenetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-pindin-2-il]-6-metil- bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pindin-2-il]-2-metil- bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-[5-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-pindin-2-il]-
bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,

✓
031

3-cloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-(5-fenoxi-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-[5-(2-quinolin-2-il-etil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-[5-(2-quinolin-2-il-etil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida, y
3-cloro-2-metil-N-[5-(2-pindin-2-il-etil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida

Ejemplos de compuestos particularmente preferidos de formula (I) son

⑤ 3-cloro-N-(6-etil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
(6-propil-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
3-cloro-2-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-(6-propil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
(6-propil-pindin-2-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico,
3-cloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,
N-(6-isopropil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,
⑥ 3-cloro-N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
3,4-dicloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(5-metoximetil-6-metil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida,
3-cloro-N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
(6-ciclopropil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico,
4-Cloro-N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida,
N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,

~~89~~

N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
4-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(3,4,5)-6-tetrahidro-2H-[1,3']bipindinil-6'-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(5-mofolin-4-il-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
N-(5-bencil-piridin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,

19

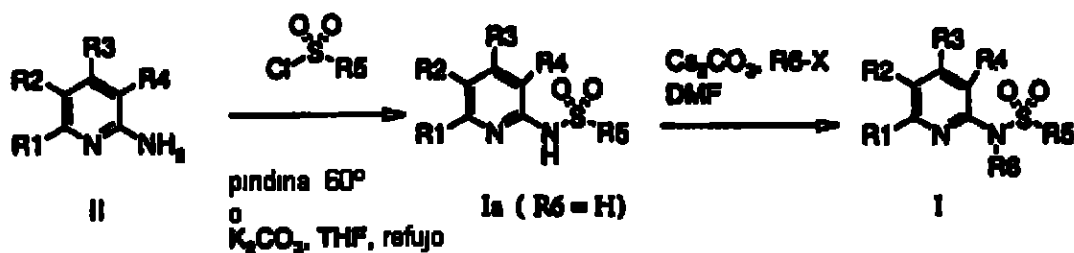
3-cloro-N-[5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida, y
 2,4-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Los procesos para la fabricación de los compuestos de formula I son un objeto de la invención

La preparación de los compuestos de formula I de la presente invención se pueden realizar en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes Esquemas. Las habilidades para realizar la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados dados anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

En general, los compuestos de tipo I son fácilmente accesibles mediante sulfonilación de 2-amino-piridinas de formula II apropiadamente sustituidas, con cloruros de sulfonilo bajo varias condiciones que son conocidas por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales condiciones son – como se indica en el Esquema 1 siguiente – p e piridina a temperaturas elevadas o THF bajo condiciones de reflujo en la presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, trietil amina o similares.

Esquema 1



X significa Cl, Br o I

81

20
20

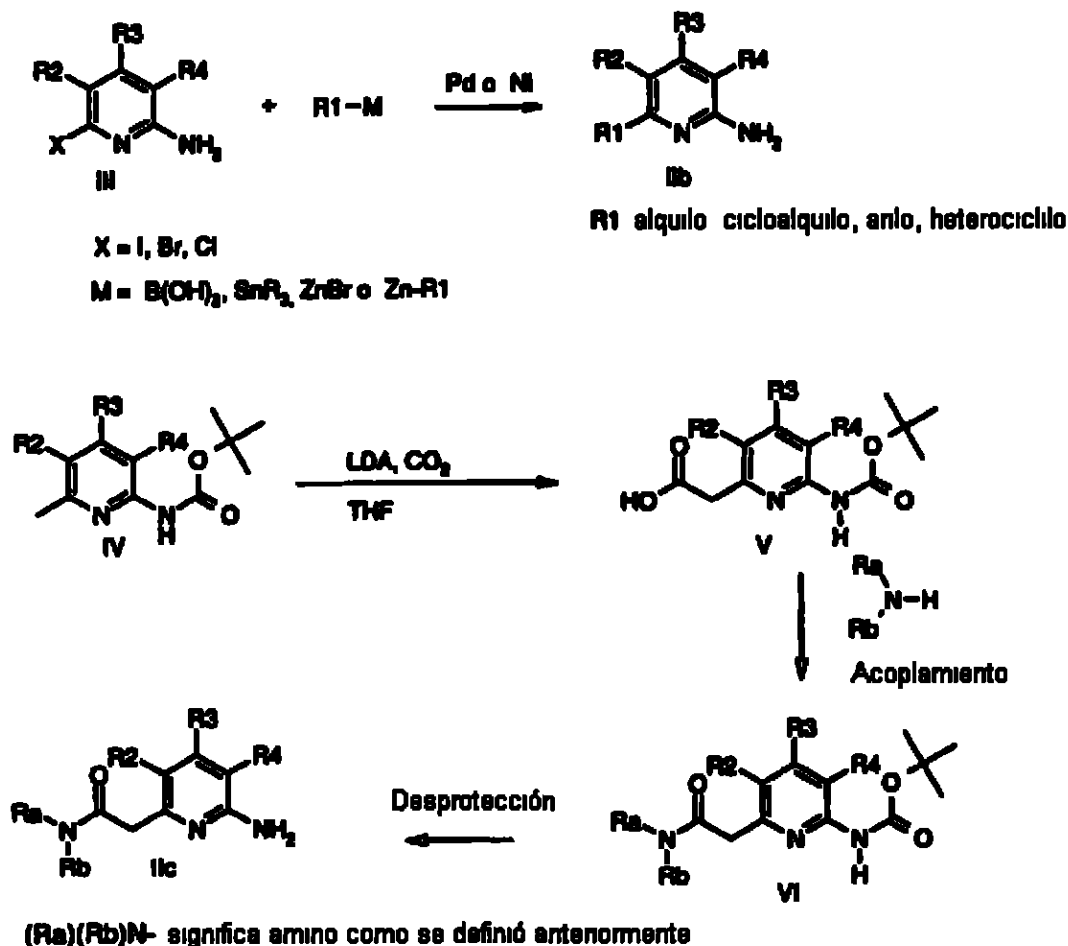
Opcionalmente, los compuestos de formula Ia con R^6 es H obtenido de esta forma, puede estar adicionalmente sustituido en el nitrógeno de la sulfonamida mediante el tratamiento con una base tal como hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio o similares, en un solvente tal como DMF o THF o similar seguido por alquilación del anión resultante con un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de bencilo o similares, con el fin de introducir el sustituyente R^6 deseado

Las 2-amino-pindinas de formula II sustituidas apropiadamente están disponibles comercialmente, son conocidas en la literatura o se pueden hacer en analogía con los procedimientos de la literatura de materiales de partida conocidos. Los criterios generales que se han usado para la síntesis de varias aminopindinas de formula general II en el curso de esta invención se indican a continuación

Las 2-aminopindinas de formula IIb con R^1 siendo alquilo, cicloalquilo, anillo o heterociclilo, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2 a partir de los compuestos de formula III mediante la reacción de acoplamiento cruzado catalizada con metal (Pd o Ni) con el reactivo organometálico correspondiente tales como reactivos de heterociclilo, alquilo, cicloalquilo o anil-boro, zinc o estaño usando las reacciones de acoplamiento del tipo Suzuki, Stille o Negishi (para literatura Suzuki, Chem Rev, 1995, 95, 2475, Stille, Angew Chem IEE, 1986, 25, 508, Negishi, Acc Chem Res, 1982, 15, 340). Los reactivos organometálicos correspondientes usados están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o se prepararon de acuerdo con procedimientos estándar conocidos en la técnica. Los compuestos de formula basados en R^1 = aminocarbonilmetilo, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2 a partir de los compuestos IV, la litación selectiva con, por ejemplo diisopropilamida de litio (LDA) en THF, la adición de CO_2 (hielo seco) para dar los compuestos de formula V. El posterior acoplamiento con aminas apropiadas en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de benzo[triazol-1-iloxil]tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) en acetonitrilo, produce los compuestos de formula VI, que son entonces desprotegidos con ácido trifluoro-acético en un solvente tal como cloruro de metileno para dar los compuestos de formula IIc

90

Esquema 2

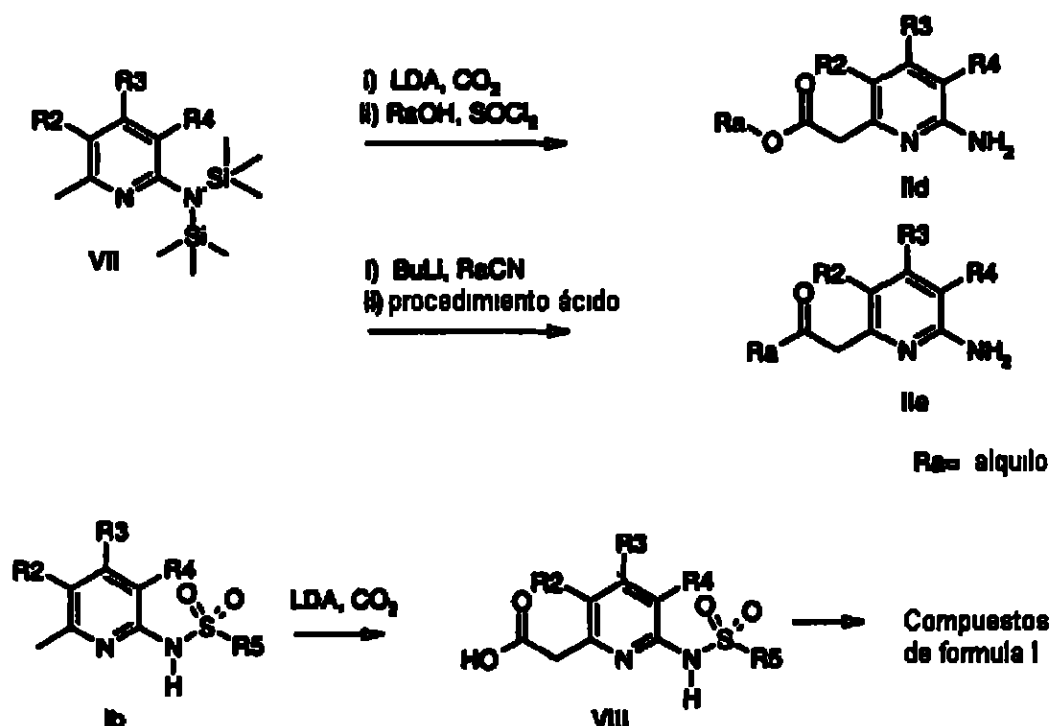


Los compuestos de formula II con $\text{R1} =$ alcoxicarbonilmetilo, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3 a partir de las 2-amino-6-metil pindinas protegidas de formula VII mediante litación selectiva con, por ejemplo, LDA, adición posterior de CO_2 seguida por reacciones de esterificación estándar, por ejemplo con un alcohol como solvente en la presencia de cloruro de tionilo o con un alcohol en un solvente adecuado en la presencia de ácido, o mediante la aplicación de un reactivo de acoplamiento como se discutió anteriormente, bajo la remoción simultánea de los grupos protectores de trimetilsililo cuando se aplican condiciones de reacción ácidas, para dar los compuestos de formula IIId

Los compuestos de formula II con R1 siendo alquilcarbonilmetilo, se pueden obtener a partir de VII mediante litación con N-butilitio (BuLi), posterior reacción con un nitrilo de alquilo apropiado y un procedimiento ácido para producir IIe. Alternativamente, los compuestos de formula IIc-d se pueden preparar a partir de los compuestos de formula VIII, obtenidos a partir de Ib

mediante litación con LDA y adición de CO₂, mediante esterificación estándar o reacciones de formación de amida conocidas en la técnica. Los siguientes homólogos mayores de las aminas descritas anteriormente de fórmula II, tales como aminocarbonil etilo como R₁ y similares, se pueden preparar a partir de los intermedios descritos en los Esquemas 2, 3 mediante homologación de las reacciones conocidas en la técnica, o mediante la síntesis de Arndt-Eistert partiendo de los compuestos de fórmula V para dar los análogos con aminocarbonil etilo como R₁.

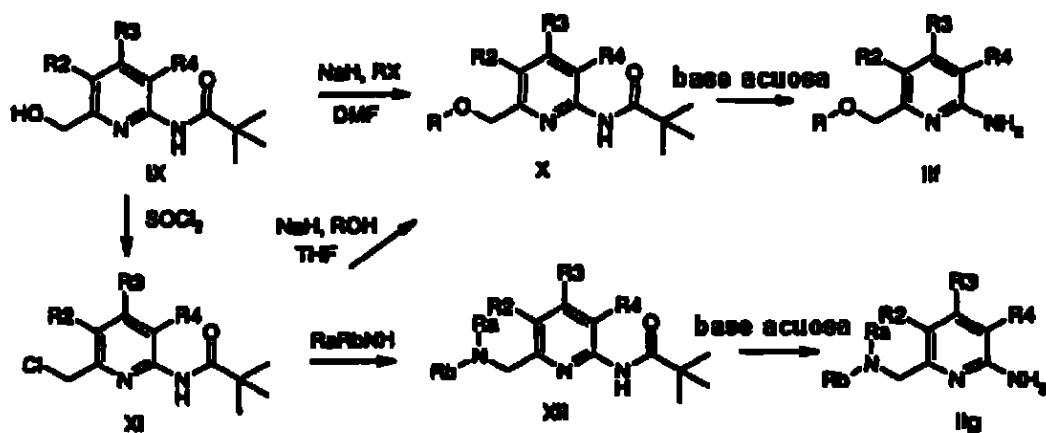
Esquema 3



Los compuestos de fórmula II con R₁ siendo alcoximetilo, heterociclilalcoximetilo, cicloalquilalcoxialquilo, anialcoximetilo, aniloimetilo, haloalcoximetilo y similares, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4 partiendo de los compuestos de fórmula IX. En consecuencia, la desprotonación de IX con NaH en THF y la posterior reacción con un haluro de alquilo, anilalquilo o heterociclilalquilo y similares, da lugar al compuesto de fórmula X. A la hidrólisis con una base tal como NaOH 3N acuoso a temperatura elevada se obtienen los compuestos de fórmula II. Los análogos de anloximetilo se preparan a partir de X mediante la reacción de Mitsunobu. Alternativamente, los intermedios de fórmula X se pueden obtener a partir de XI mediante la reacción con un alcohol ROH apropiado en la presencia de una base tal como NaH y en THF como solvente. Los compuestos de fórmula XI se

obtienen a partir de IX mediante la reacción con cloruro de tionilo. Los compuestos de fórmula IIg siendo R1= aminometilo y similares, se pueden preparar a partir de XI a la reacción con una amina apropiada en acetona como solvente, en la presencia de KHCO_3 como base y con cantidades catalíticas de yoduro de potasio, para dar XII que puede posteriormente ser desprotegido para dar IIg. Los Intermedios del Esquema 4 también pueden ser convertidos a los siguientes homólogos mayores como se mencionó anteriormente y como lo saben los expertos en la técnica.

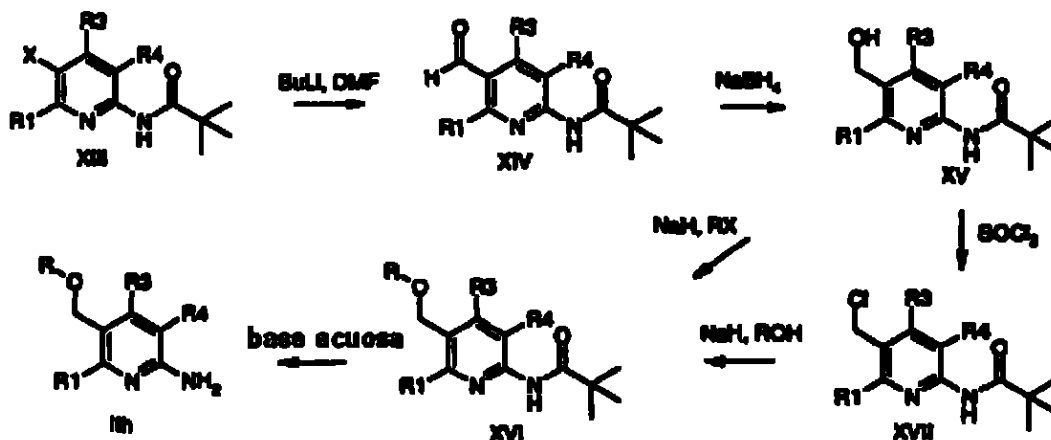
Esquema 4



R significa p e , alquilo, haloalquilo, heterociclialquilo o arilalquilo
(Ra)(Rb)N significa amina como se definió anteriormente

Los compuestos de fórmula II siendo R2 cicloalquilo, alcoximetilo, anilalcoximetilo, haloalcoximetilo se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5 a partir de los compuestos de fórmula XIII mediante intercambio de halógeno por litio con BuLi , reacción con DMF para dar XIV, seguido por reducción con NaBH_4 para dar XV. Las reacciones de funcionalización son entonces realizadas en analogía con las secuencias de reacción discutidas anteriormente, ya sea mediante la reacción de XV con halogeniuros de alquilo apropiados en la presencia de NaH para dar los compuestos de fórmula XVI, o a partir de XVII mediante la reacción con ROH y con NaH. XVII se pueden obtener a partir de XV mediante el tratamiento con cloruro de tionilo. De nuevo, todos los intermedios se pueden usar como ya se discutió anteriormente para hacer los homólogos mayores siguientes.

Esquema 5

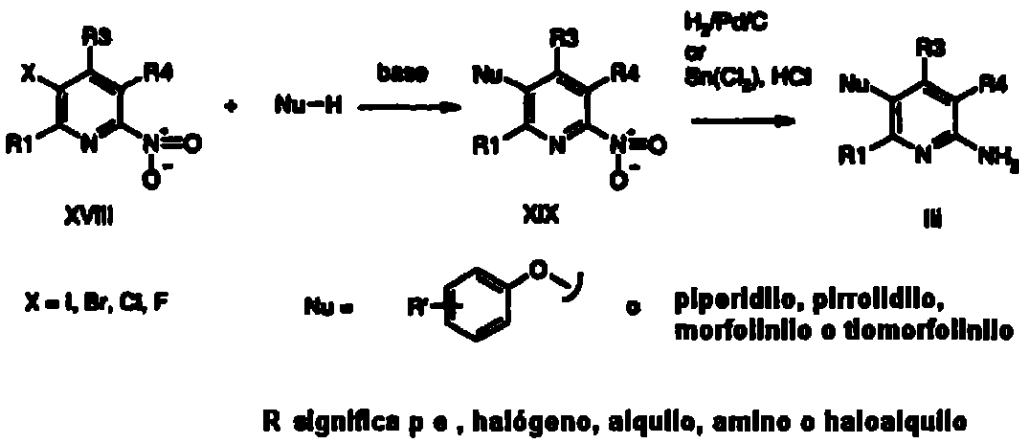


R significa p e , alquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo o arilalquilo
X significa Cl, Br o I

Las 2-aminopiridinas de tipo Ih en las cuales R2 está representado por un nucleófilo Nu que se define como se indica en el Esquema 6 – p e , un fenol o una amina-, se pueden preparar de la siguiente forma Una 5-halo-2-nitropiridina apropiadamente sustituida de formula XVIII es tratada con un nucleófilo apropiado – p e , un fenil o una amina o similares - en la presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o similares en un solvente adecuado tal como DMF, DMSO, THF o similar a temperaturas que varían de 0° C a 200°C para dar la nitropiridina XIX El grupo nitro presente en el compuesto XIX se puede reducir usando condiciones de reducción estándar tales como hidrogenación catalítica en la presencia de un catalizador adecuado tal como Pd, Pt o similares, o condiciones alternativas tales como Sn(II)Cl₂ en la presencia de un ácido tal como HCl, HBr o similares para dar las 2-aminopiridinas deseadas Ih que pueden ser tratadas en los pasos de reacción posteriores como se indica en el Esquema 1 para dar sulfonamidas de formula Ia y/o I

25
Q

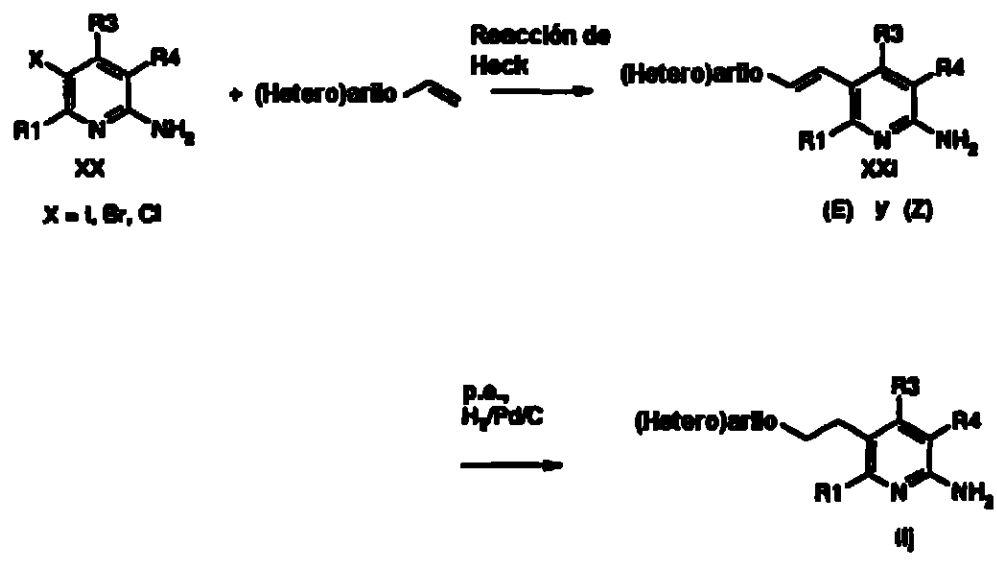
Esquema 6



Las 2-aminopiridinas de tipo IIj en las cuales R2 está representado por una cadena lateral (hetero)aril-etilo como se muestra en el Esquema 7 se preparan de la siguiente forma. Una 2-amino-5-halo-piridina de fórmula XX sustituida apropiadamente es sometida a una reacción del tipo Heck en la presencia de un estireno o vinil-(hetero)aromado apropiadamente sustituido bajo condiciones que son conocidas en la literatura (ver p e Heck et al, J Am Chem Soc 1968, 90, 5518) para proveer el intermediano XXI. El enlace doble que está presente en este material puede opcionalmente ser reducido usando condiciones tales como hidrogenación catalítica con varios catalizadores tales como Pd, Pt o similares para dar las 2-aminopiridinas deseadas IIj que se pueden usar en los pasos de reacción posteriores como se indica en el Esquema 1 para dar los compuestos de fórmula Ia y/o I.

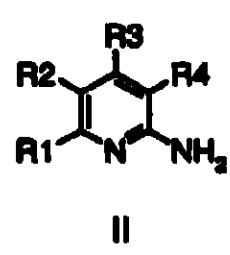
95

Esquema 7



Se prefiere el proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la formula I que comprende

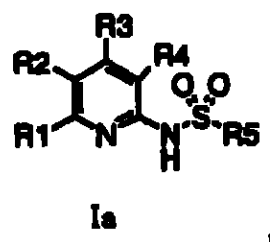
a) la reacción de un compuesto de acuerdo con la formula



en la presencia de un compuesto de acuerdo con formula

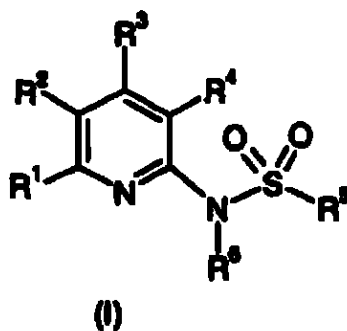


Con el fin de obtener un compuesto de la formula



y opcionalmente

b) la reacción adiconal en la presencia de un compuesto de la formula R^6-X con el fin de obtener un compuesto de la formula



en donde R^1 a R^6 están definidos anteriormente, y X es Cl, Br o I. Particularmente preferida es la reacción anterior a) en la presencia de piridina o THF y particularmente en la presencia de una base tal como p.e., carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio o trietil amina. Particularmente preferida es la reacción b) anterior en la presencia de hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio particularmente en DMF o THF. Los ejemplos preferidos de los compuestos de acuerdo con la formula R^6-X son yoduro de metilo y bromuro de etilo.

Los intermedios preferidos son

6-isopropil-piridin-2-ilamina,
6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina,
6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina,
6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina,
6-(2(3-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina,
6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina,
6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina,
6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina,
6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina,
6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina,
6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-ilamina,
[2,3']bipiridinil-6-ilamina,
6-etilsulfanil-piridin-2-ilamina,

1-(6-amino-piridin-2-il)-pentan-2-ona,
 Metil éster del ácido (6-amino-piridin-2-il)-acético,
 2-(6-amino-piridin-2-il)-N,N-dietil-acetamida,
 2-(6-amino-3-metil-piridin-2-il)-N,N-dietil-acetamida,
 6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina,
 6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina,
 6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-ilamina,
 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina,
 5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina,
 5-metoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina,
 5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-ilamina,
 5-etoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina,
 6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-ilamina,
 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina,
 5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-piridin-2-ilamina,
 6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina,
 6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-ilamina,
 6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-ilamina,
 6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-ilamina,
 6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina,
 6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina,
 5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-ilamina,
 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamina,
 6-metil-5-fenetil-piridin-2-ilamina y
 5-fenoxi-piridin-2-ilamina

Los compuestos de fórmula I descritos anteriormente para uso como sustancia terapéuticamente activa son un objeto adicional de la invención

También son un objeto de la presente invención los compuestos como se describieron anteriormente para la preparación de medicamentos para la profilaxis y terapia de enfermedades que son causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxisteroide deshidrogenasa 1 (11bHSD1)

Así mismo, un objeto de la invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I como se describió anteriormente, y un vehículo terapéuticamente inerte

Una realización adicional preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula I como se describió anteriormente, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de la diabetes, obesidad, trastornos alimenticios, dislipidemia e hipertensión

Particularmente preferido es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describió anteriormente, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de la diabetes Tipo II

Un objeto adicional de la presente invención comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describió anteriormente, cuando es preparado de acuerdo con uno cualquiera de los procesos descritos

También es un objeto de la invención es un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes, obesidad, trastornos alimenticios, dislipidemia e hipertensión, cuyo método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente

Se prefiere particularmente un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes Tipo II, cuyo método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describió anteriormente

Procedimientos de Ensayo

Expresión Transitoria y purificación parcial

El cADN que codifica la proteína 11beta-HSD1 humana fue clonado en el vector de expresión pcDNA3 (Stratagene) Esta construcción (para detalles ver Alex Odermatt et al , J Biol Chem ,1999, Vol 274, Issue 40, 28762-28770) se usó para expresar transitoriamente la proteína en células HEK293 (número ATCC CRL- 1573, descrito en Graham, F L , Smiley, J , Russell, W C , Nairn, R , (1977)) usando lipofectamina 48h después de la transfección las células fueron lavadas dos veces con PBS enfriado con hielo (Solución salina amortiguada con fosfato) A 1 volumen de suspensión celular en PBS se le agregaron 2 volúmenes de amortiguador de lisis enfriado con hielo (Tris 50 mM, pH 7.5, EDTA 1 mM, NaCl 100 mM) Las células fueron lisadas mediante

homogenización de Potter (20 descargas) El homogenado resultante fue sonificado con un sonicador de de punta (10% de rendimiento, 2 x 30 sec) y aclarado mediante una centrifugación de baja velocidad (10 min x 9000 g, 4 °C) La fracción microsomal fue recolectada mediante una centrifugación de alta velocidad (60 min x 110'000 g) El sedimento resultante fue resuspendido en un amortiguador de almacenamiento (Tris 20 mM pH 7.5, EDTA 1 mM, 10% de Glicerol) y se repitió la centrifugación El sedimento resultante que contiene la fracción microsomal fue de nuevo recuperado en amortiguador de almacenamiento y las alícuotas se mantuvieron congeladas en nitrógeno líquido hasta su uso

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

La misma construcción para la expresión transitoria de la 11beta-HSD1 humana se usó también para establecer las líneas celulares que expresan establemente la proteína Brevemente, las células (HEK293) fueron transfectadas con la construcción 11beta-HSD1 usando el reactivo de lipofectamina (Gibco BRL) de acuerdo con las instrucciones del fabricante Dos días después de la transfección, se inició la selección de geneticina (0.8 mg/ml) y se aislaron varios clones estables Un clon se usó además para la caracterización farmacológica

Ensayo de Microsoma

Microsomas aislados de células HEK293 que expresan transitoriamente la 11beta-HSD1 humana (para detalles ver anteriormente) fueron incubados en amortiguador de ensayo (NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, MgCl 1 mM, Sacarosa 250 mM, Tris 20 mM pH 7.4, Cortisona 50-200 nM y NADPH 1 mM) junto con concentraciones diferentes de sustancias de prueba Después de 60 min de incubación a 37 °C, el ensayo se detuvo mediante calentamiento, hasta 80 °C (5 min) y mediante la adición del inhibidor Carbenoxolona (1 uM) La cantidad de Cortisol producida en este ensayo se determinó usando un kit de detección de Cortisol basado en ELISA, disponible comercialmente (Distribuido por Assay Design, Inc) Los inhibidores fueron caracterizados por sus valores de IC₅₀, p e , la concentración a la cual la producción de Cortisol se redujo en 50%

En esta prueba, los compuestos prefendos como se describieron anteriormente, tienen valores IC₅₀ por debajo de 1000 nM, los compuestos más prefendos tienen valores IC₅₀ por debajo de 100 nM Los compuestos más prefendos tienen valores IC₅₀ por debajo de 10 nM

Ensayo Celular

Para medir el efecto de los inhibidores en células intactas, las células HEK293 que expresan establemente la 11beta-HSD1 humana (ver anteriormente) fueron cultivadas en placas de 96 pozos en DMEM Primero se agregaron los inhibidores y 60 min después Cortisona a las células Después de 60 min de incubación a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5%, parte del medio fue removida y se midió la conversión de Cortisona a Cortisol usando un kit de ELISA disponible comercialmente (Distribuido por Assay Design, Inc)

Los resultados obtenidos en el ensayo de microsoma usando los compuestos representativos de la invención como los compuestos de prueba, se muestran en la siguiente tabla

Compuesto	11-betaHSD 1 h IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 105	16
Ejemplo 188	5

Los compuestos como se describieron anteriormente tienen valores IC₅₀ por debajo de 1000 nM, los compuestos prefendos tienen valores IC₅₀ por debajo de 100 nM Los compuestos más prefendos tienen valores IC₅₀ por debajo de 10 nM Estos resultados han sido obtenidos usando la prueba anterior

Los compuestos de formula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres se pueden usar como medicamentos (p e en la forma de preparaciones farmacéuticas) Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas internamente, tal como oralmente (p e en la forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasalmente (p e en la forma de atomizadores nasales) o rectalmente (p e en la forma de supositorios) Sin embargo, la administración también se puede efectuar parenteralmente, tal

como intramuscularmente o intravenosamente (p e en la forma de soluciones para inyección)

Los compuestos de formula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres pueden ser procesados con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina duras. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como tales adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blandas, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semi-sólidas y polioles líquidos, etc.

Adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Adyuvantes adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc. Adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-sólidos o líquidos, etc.

Más aún, las preparaciones farmacéuticas pueden contener preservativos, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, endulzantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadoras, agentes enmascarantes o antioxidantes. Ellos también pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente valiosas.

De acuerdo con la invención, los compuestos de formula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para la profilaxis y tratamiento de la artritis, enfermedades cardiovasculares, diabetes, falla renal y particularmente trastornos alimenticios y obesidad. La dosis puede variar en límites amplios y se ajustará, por supuesto, a los requerimientos del individuo en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, una dosis diaria de aproximadamente 0.1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferiblemente aproximadamente 0.5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p e

aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferiblemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, de las mismas cantidades, debe ser apropiada Sin embargo, sera claro que el límite superior dado anteriormente puede ser excedido cuando se muestre que esto sea indicado

La invención se ilustra a continuación mediante los Ejemplos, que no tienen carácter limitante Los Ejemplos 1 a 5, 8, 11 a 14, 16 y 17 están incluidos para propósito de preparación y no están cubiertos por la reivindicación 1

Ejemplos

Ejemplo 1 (6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico

Se disolvieron 6-metil-piridin-2-ilamina (1 g) y cloruro de 2-naftalensulfonilo (2.3 g) en piridina (5 mL) y la mezcla resultante se dejó agitar a TA por 12 horas Después de la concentración al vacío, el residuo fue recuperado en EtOAc, la solución fue lavada con HCl acuoso 1N, salmuera saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc 5:1) para dar el producto (6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico deseado como una espuma blanca (2.18 g) EM (ESI⁺) 297.2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 2 N-(6-metil-piridin-2-il)-4-nitro-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metil-piridin-2-ilamina y cloruro de 4-nitro-bencenosulfonilo, como un sólido amarillo EM (ESI⁺) 292.0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 3 N-[4-(6-metil-piridin-2-il)sulfamoyl]-fenil]-acetamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metil-piridin-2-ilamina y cloruro de 4-acetamido-bencenosulfonilo, como un sólido blanco EM (ESI⁺) 304.0 ([M-H]⁺)

**Ejempl 4 3-cl ro-2-metil-N-(6-metil-piridin-2-il)-
bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metil-pindín-2-ilamina (0 108 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 259 g), como un sólido cristalino blanco opaco (0 24 g) EM (ESI⁻) 295 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 5 (6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido bifeníl-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metil-pindín-2-ilamina (0 108 g) y cloruro de bifeníl-4-sulfonilo (0 278 g) como un sólido cristalino blanco opaco (0 157 g) EM (ESI⁻) 323 2 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 6 3-cloro-N-(6-etil-piridin-2-il)-2-metil-
bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-etil-piridin-2-ilamina (0 25 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 5 g), como un sólido blanco (0 13 g) EM (ESI⁻) 309 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 7 (6-etil-piridin-2-il)-amida del ácido bifeníl-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-etil-pindín-2-ilamina (0 25 g) y cloruro de bifeníl-4-sulfonilo (0 57 g), como una espuma blanca (0 156 g) EM (ESI⁻) 337 1 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 8 5-fluoro-2-metil-N-(6-metil-piridin-2-il)-
bencenosulfonamida**

Este material se obtiene en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metil-pindín-2-ilamina (0 2 g) y cloruro de bifeníl-4-sulfonilo (0 42 g), como un sólido amarillo (0 132 g) EM (ESI⁻) 278 9 ([M-H]⁻)

Ejemplo 9 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-propil-piridin-2-ilamina (0 2 g) y cloruro de bifenil-4-sulfonilo (0 408 g), como un sólido blanco opaco (0 132 g) EM (ESI⁻) 351 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 10 3-cloro-2-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-propil-piridin-2-ilamina (0 2 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 386 g), como un sólido blanco (0 34 g) EM (ESI⁻) 323 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 11 3-cloro-N-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 4,6-dimetil-piridin-2-ilamina y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo, como un sólido amarillo claro EM (ESI⁻) 309 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 12 (4,6-dimetil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 4,6-dimetil-piridin-2-ilamina y cloruro de bifenil-4-sulfonilo, como un sólido blanco amorfo EM (ESI⁻) 337 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 13 N-(3-bromo-6-metil-piridin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 3-bromo-6-metil-piridin-2-ilamina (0 2 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 285 g), como un sólido blanco opaco (0 351 g) EM (ESI⁻) 372 9 ([M-H]⁻)

Ejempl 14 (3-bromo-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácid bifenil-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 3-bromo-6-metil-piridin-2-ilamina (0 2 g) y de cloruro de bifenil-4-sulfonilo (0 297 g), como una espuma blanca (0 307 g) EM (ESI⁻) 401 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 15 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-propil-piridin-2-ilamina (0 2 g) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo (0 366 g), como una espuma blanca (0 392 g) EM (ESI⁻) 325 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 16 (6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4'-cloro-bifenil-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metil-piridin-2-ilamina (0 22 g) y cloruro de 4 -cloro-bifenil-4-sulfonilo (0 622 g), como un sólido blanco (0 074 g) EM (ESI⁻) 357 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 17 (6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metil-piridin-2-ilamina (0 4 g) y cloruro de 4 -fluoro-bifenil-4-sulfonilo (1 g), como una espuma blanca (0 779 g) EM (ESI⁻) 341 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 18 3,4-dicloro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, partiendo de 6-propil-piridin-2-ilamina (0 15 g) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (0 27 g), como un sólido blanco (0 199 g) EM (ESI⁻) 342 9 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 19 2,5-difluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-
bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, partiendo de 6-propil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 2,5-difluor-bencenosulfonilo (0 17 g), como un sólido blanco (0 114 g) EM (ESI⁻) 311 0 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 20 2,4-dicloro-6-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-
bencenosulfonamida**



Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, partiendo de 6-propil-piridin-2-ilamina (0,1 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 191 g), como un aceite café claro (0 039 g) EM (ESI⁻) 357 1 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 21 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-
sulfónico**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, partiendo de 6-propil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 5-cloro-naftalen-2-sulfonilo (0 191 g), como un sólido blanco (0 047 g) EM (ESI⁻) 359 0 ([M-H]⁻)



**Ejemplo 22 3,4-dimetoxi-N-(6-propil-piridin-2-il)-
bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, partiendo de 6-propil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3,4-dimetoxi-bencenosulfonilo (0 174 g), como un aceite incoloro, (0 043 g) EM (ESI⁻) 335 2 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 23 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-
bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, partiendo de 6-propil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 4,5-dicloro-2-fluoro-bencenosulfonilo (0 213 g), como un aceite incoloro (0 176 g) EM (ESI) 363 1 (MH⁺)

38
105

**Ejemplo 24 2,4-dicloro-5-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-
bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, partiendo de 6-propil-piridin-2-ilamina (0.1 g) y cloruro de 2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonilo (0.194 g), como un sólido amorfo amarillo claro (0.194 g) EM (ESI⁻) 357.1 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 25 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-
sulfónico**

Una solución de 6-propil-piridin-2-ilamina (0.2 g) y cloruro de piperidin-1-sulfonilo (0.296 g, Bull. Soc. Chim. Fr., 1936, 2143) en piridina (7 mL) se calentó hasta reflujo durante 15 h. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo fue recuperado en EtOAc, que después fue lavado con HCl acuoso 1N, salmuera saturada, es secado sobre sulfato de sodio y concentrado al vacío. El residuo fue aplicado a una columna de gel de sílice empleando como eluyente EtOAc/tolueno (9:1 a 1:1). La combinación de las fracciones purificadas y la concentración al vacío produjo la (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico deseada (0.133 g) como un sólido incoloro amorfo EM (ESI⁻) 282.0 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 26 3-cloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metil-
bencenosulfonamida**

Paso A] 6-isopropil-piridin-2-ilamina

Se disolvió la 2-amino-6-bromopiridina (2 g) en dioxano (50 mL) y se le añadió a 0° C en atmósfera de argón el cloruro de 1,3-bis(difenilfosfino)propano níquel (II) (0.627 g) seguido de diisopropil zinc (23.12 mL de una solución 1M en tolueno, con una jeringuilla, durante 30 minutos). La mezcla se dejó a reflujo por 15 h, se vertió en 2-propanol, que fue entonces concentrada al vacío. El residuo fue dividido entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NH₄Cl, las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ filtrada y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (cloruro de metileno/metanol 95:5), para dar 6-isopropil-piridin-2-ilamina, como un aceite café claro (0.48 g) EM (EI) 136.1 (M⁺)

108

39
106

Paso B] 3-cloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

Este compuesto se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-4-metil-bencenosulfonilo (0 182 g), como un sólido blanco (30 mg) EM (ESI⁻) 324 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 27 2,5-difluoro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0 172 g), como una espuma incolora (20 mg) EM (ESI⁻) 311 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 28 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 4-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonilo (0 272 g), como un sólido incoloro amorfo (31 mg) EM (ESI⁻) 435 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 29 2,4-dicloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-5-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonilo (0 194 g), como un sólido amorfo amarillo claro (35 mg) EM (ESI⁻) 357 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 30 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 4-metilsulfonil-bencenosulfonilo (0 206 g), como una espuma blanca (46 8 mg) EM (ESI⁻) 353 1 ([M-H]⁻)

109

Ejempl 31 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g), y cloruro de 4-(trifluorometoxi)-bencenosulfonilo (0 21 g), como un sólido incoloro amorfo (40 mg) EM (ESI⁻) 359 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 32 (6-isopropil-piridin-2-il)-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonilo (0 212 g), como una espuma blanca (35 2 mg) EM (ESI⁻) 426 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 33 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 3-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonilo (0 218 g), como un sólido amorfo amarillo claro (37 mg) EM (ESI⁻) 435 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 34 (6-isopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 07 g) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo (0 128 g), como un sólido amorfo amarillo claro (51 mg) EM (ESI⁻) 325 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 35 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-isopropil-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 119 g), como un sólido incoloro amorfo (38 3 mg) EM (ESI⁻) 343 0 ([M-H]⁻)

48

Ejemplo 36 N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina

Se disolvieron 2-amino-6-bromopiridina (1 g) y ácido 2-clorofenilborónico (1 039 g) en tolueno/etanol (30 mL/3 mL) y se trató a TA bajo una atmósfera de argón, con una solución acuosa 2N de carbonato de sodio (6 13 mL). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, después se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), 0 267 g, y se calentó a reflujo durante 24 h. Entonces la mezcla fue enfriada hasta TA y se dividió entre AcOEt y agua, se las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (heptano/AcOEt 4/1), para dar 6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina, como un sólido blanco (0 632 g) EM (EI) 204 (M^+)

Paso B] N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

Este compuesto se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 112 g), como un sólido blanco (89 3 mg) EM (ESI^-) 375 2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

Ejemplo 37 3-cloro-N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-(cloro)-2-metilbencenosulfonilo (0 12 g), como una espuma de color blanco opaco (129 mg) EM (ESI^-) 390 9 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

111



Ejemplo 38 **[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina (0.1 g) y cloruro de bifenil-4-sulfonilo (0.136 g), como una espuma blanca (126 mg) EM (ESI⁻) 419.0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 39 **3-cloro-N-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida**

Paso A] **6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 36 paso A], a partir de 2-amino-6-bromopiridina (1 g) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (1.05 g), como un sólido amarillo (1.26 g) EM (ESI) 207.2 (MH⁺)

Paso B] **3-cloro-N-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina (0.1 g), y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0.12 g), como un sólido blanco (0.132 g) EM (ESI⁻) 392.9 ([M-H]⁻)

Ejemplo 40 **3-cloro-N-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida**

Paso A] **6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 36 paso A], a partir de 2-amino-6-bromopiridina (0.75 g) y ácido 3-fluorofenilborónico (0.7 g), como un aceite amarillo (0.81 g) EM (ESI) 189.3 (MH⁺)

Paso B] 3-cloro-N-[6-(3-fluoro-fenil)-píridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(3-fluoro-fenil)-píridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 132 g), como un sólido blanco (0 144 g) EM (ESI⁻) 375 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 41 3-cloro-N-[6-(2,3-difluoro-fenil)-píridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 6-(2,3-difluoro-fenil)-píridin-2-ilamina

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 36 paso A], a partir de 2-amino-6-bromopiridina (0 75 g) y ácido 2,3-difluorofenilborónico (0 787 g), como un sólido amarillo (0 84 g) EM (ESI) 207 2 (MH⁺)

Paso B] 3-cloro-N-[6-(2,3-difluoro-fenil)-píridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2,3-difluoro-fenil)-píridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 12 g), como un sólido blanco (0 115 g) EM (ESI⁻) 392 9 ([M-H]⁻)

Ejemplo 42 3-cloro-N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-píridin-2-il]-2-metil-bencenosulfoamida

Paso A] 6-(2,5-dicloro-fenil)-píridin-2-ilamina

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 36 paso A], partiendo de 2-amino-6-bromopiridina (0 75 g) y ácido 2,5-diclorofenilborónico (0 951 g), como un sólido blanco opaco (0 87 g) EM (ESI) 239 1 (MH⁺)

Paso B] 3-cloro-N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 104 g), como un sólido blanco (0 094 g) EM (ESI⁻) 425 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 43 N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 096 g), como un sólido blanco (142 mg) EM (ESI⁻) 409 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 44 3-cloro-N-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 36 paso A], a partir de 2-amino-6-bromopiridina (0 75 g) y ácido 3-clorofenilborónico (0 75 g), como un sólido blanco opaco (0 87 g) EM (ESI) 205 1 (MH⁺)

Paso B] 3-cloro-N-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 12 g), como un sólido blanco (0 132 g) EM (ESI⁻) 391 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 45 N-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 112 g), como un sólido blanco (172 mg) EM (ESI⁻) 375 2 ([M-H]⁻)

pt

45
110

Ejempl 46 3-cloro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 6-(2-fluoro-fenil)-pindin-2-ilamina

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 36 paso A], a partir de 2-amino-6-bromopindina (0 75 g) y ácido 2-fluorofenilborónico (0 7 g), como un sólido blanco opaco (0 789 g) EM (ESI) 189 2 (MH⁺)

Paso B] 3-cloro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-fluoro-fenil)-pindin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 132 g), como un sólido amarillo claro (0 135 g) EM (ESI⁻) 375 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 47 5-fluoro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-fluoro-fenil)-pindin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 12 g), como un sólido blanco opaco (0 19 g) EM (ESI⁻) 359 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 48 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Paso A] 6-(2-trifluorometil-fenil)-pindin-2-ilamina

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 36 paso A], a partir de 2-amino-6-bromopindina (0 7 g) y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (0 884 g), como un sólido amarillo (0 35 g) EM (ESI) 239 2 (MH⁺)

45

Paso B] 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 086 g), como un sólido blanco (0 08 g) EM (ESI⁻) 425 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 49 5-fluoro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 088 g), como un sólido amorfo café claro (0 139 g) EM (ESI⁻) 409 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 50 N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0 09 g), como una espuma blanca (0 127 g) EM (ESI⁻) 379 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 51 N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 105 g), como un sólido amorfo amarillo claro (0 167 g) EM (ESI⁻) 411 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 52 3-cloro-N-[6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 36 paso A], a partir de 2-amino-6-bromopindina (0 75 g) y ácido 2-metoxifenilborónico (0 758 g), como un sólido cristalino amarillo (0 76 g) EM (ESI) 201 1 ($M-H^+$)

Paso B] 3-cloro-N-[6-(2-metoxi-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(2-metoxi-fenil)-pindin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 102 g), como un aceite incoloro (0 091 g) EM (ESI^-) 387 1 ($[M-H]^-$)

⊕

Ejemplo 53 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-ilamina

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 36 paso A], a partir de 2-amino-6-bromopindina (0 75 g) y ácido 4-fluoro-2-metil-fenilborónico (0 767 g), como un sólido amarillo (0 828 g) EM (ESI) 203 1 (MH^+)

Paso B] 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

⊕

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 101 g), como un sólido blanco (0 097 g) EM (ESI^-) 389 0 ($[M-H]^-$)

Ejemplo 54 5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 103 g), como un aceite incoloro (0 101 g) EM (ESI^-) 373 1 ($[M-H]^-$)

Ejemplo 55 N-[2,3']bipiridinil-6-il-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] [2,3]bipindinil-6-ilamina

Este material se obtuvo mediante una reacción de acoplamiento de tipo Stille a partir de 2-amino-6-bromopindina (0 75 g), 3-tributylestannanil-pindina (4 787 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 0 55 g, en DMF (5 mL) como solvente, mediante calentamiento de la mezcla a 100°C en atmósfera de argón durante 16h, posterior procedimiento como se describió en el ejemplo 38 paso A] y aislamiento de la [2,3]bipindinil-6-ilamina mediante cromatografía instantánea (heptano/AcOEt 1 4, después cloruro de metileno/metanol 95 5), como un sólido amorfo amarillo (0 179 g) EM (ESI) 172 1 (MH⁺)

Paso B] N-[2,3]bipindinil-6-il-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de [2,3]bipiridinil-6-ilamina (0 07 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 101 g), como un sólido amarillo (5 5 mg) EM (ESI⁻) 358 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 56 2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0 105 g), como un sólido anaranjado (0 052 g) EM (ESI⁻) 377 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 57 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 128 g), como un sólido blanco (0 118 g) EM (ESI⁻) 422 9 ([M-H]⁻)

**Ejempl 58 3,4-dicloro-N-(6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il)-
bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (0 121 g), como un sólido blanco (0 182 g) EM (ESI⁻) 409 0 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 59 3-cloro-N-(6-metoxi-piridin-2-il)-2-metil-
bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metoxi-piridin-2-ilamina (0 25 g, Bernstein, J Amer Chem Soc, 69, 1947, 1147) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 495 g), como un sólido cristalino de color púrpura (0 38 g) EM (ESI⁻) 311 0 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 60 (6-metoxi-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-
sulfónico**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metoxi-piridin-2-ilamina (0 25 g) y cloruro de bifenil-4-sulfonilo (0 5 g), como un sólido blanco (0 41 g) EM (ESI⁻) 339 0 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 61 5-fluoro-N-(6-metoxi-piridin-2-il)-2-metil-
bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metoxi-piridin-2-ilamina (0 25 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 45 g), como un sólido rojo cristalino (0 38 g) EM (ESI⁻) 295,1 ([M-H]⁻)

**Ejemplo 62 (6-metoxi-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-
sulfónico**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metoxi-piridin-2-ilamina (0 25 g) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo (0 49 g), como un sólido ceroso de rojo claro (0 5 g) EM (ESI⁻) 312 9 ([M-H]⁻)

Ejemplo 63 3-cloro-N-(6-etoxi-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-etoxipiridin-2-ilamina (0.4 g), Bijlsma, Recl Trav Chim Pays-Bas, 75, 1956, 1187) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0.7 g), como un sólido cristalino café claro (0.6 g) EM (ESI⁻) 325.1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 64 (6-etoxi-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-etoxipiridin-2-ilamina (0.4 g) y cloruro de bifenil-4-sulfonilo (0.74 g), como un aceite viscoso café claro (1 g) EM (ESI⁻) 353.1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 65 (6-etoxi-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-etoxipiridin-2-ilamina (0.4 g) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo (0.7 g), como un sólido cristalino café claro (0.7 g), EM (ESI⁻) 327.2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 66 3-cloro-N-(6-etilsulfanil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 6-etilsulfanil-piridin-2-ilamina

Se disolvieron 2-amino-6-bromopiridina (0.88 g) y etanotolato de sodio (0.46 g) en DMF (10 mL), se agitaron a TA durante 20 h y posteriormente a 60°C durante 20 h más para completar la reacción de acuerdo con el análisis de HPLC. La mezcla fue concentrada al vacío, se dividió entre AcOEt y agua, las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada, para dar 6-etilsulfanil-piridin-2-ilamina, como un aceite café (1.6 g), que se utiliza directamente en el siguiente paso de reacción.

Paso B] N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

Este compuesto se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-etilsulfanil-piridin-2-il-amina (0 44 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 7 g), como un aceite viscoso café claro (0 7 g) EM (ESI⁺) 341 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 67 (6-etilsulfanil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-etilsulfanil-piridin-2-il-amina (0 44 g) y cloruro de bifenil-4-sulfonilo (0 78 g), como un aceite viscoso café claro (0 53 g) EM (ESI⁺) 369 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 68 (6-etilsulfanil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-etilsulfanil-piridin-2-il-amina (0 44 g) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo (0 7 g), como un aceite viscoso café claro (1 g) EM (ESI⁺) 342 9 ([M-H]⁺)

Ejemplo 69 (6-etanosulfonil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico

Una solución de (6-etil-sulfanil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico (0 15 g, producto del ejemplo 68) en CH₂CL₂ (20 mL) se trató por gotas con ácido 3-cloroperoxibenzóico (0 15 g) a TA en 5 mL de CH₂CL₂) y se agitó a TA por 2 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa diluida de Na₂CO₃ y agua, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (tolueno/EtOAc 1 1), para dar (6-etanosulfonil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico, como una espuma blanca (60 mg) EM (ESI⁺) 375 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 70 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-oxo-pentil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Paso A] 1-(6-amino-piridin-2-il)-pentan-2-ona

Se enfrió a -20°C en atmósfera de argón el 1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(6-metil-piridin-2-il)-disilazano (1 g, Engelhardt, J Chem Soc Chem Commun, 1990, 89) en THF (20 mL) y se trató por goteo a -20°C con 4,95 mL de una solución 1,6 M de n-butilito en hexano durante un período de 1 h. La solución se agitó 1 h a -20°C , se agregó N-butironitrilo (0,301 g) y la mezcla se dejó tibia hasta TA. Entonces se trató con HCl 1,25 N en metanol (6,34 mL) y se agitó por 30 min a TA. La mezcla se vertió sobre agua (pH 1) y se extrajo con AcOEt, que fue descartado, la capa acuosa fue llevada a pH 8 con KHCO_3 sólido y se extrajo dos veces con AcOEt. Las capas fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y evaporada, para dar 1-(6-amino-piridin-2-il)-pentan-2-ona, como un aceite viscoso amarillo (0,34 g) que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. EM (EI) 179,2 (M^+)

Paso B] 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-oxo-pentil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Se trató a TA la 1-(6-amino-piridin-2-il)-pentan-2-ona (0,15 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) con 4-dimetilaminopiridina (0,103 g), cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0,208 g) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla fue dividida entre solución acuosa fría de HCl y AcOEt, las capas fueron separadas y la capa orgánica se extrajo dos veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y evaporadas. De este residuo se aisló mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc 1/1) el sulfonato de vinilo 1-[1-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-met-(Z)-il-iden]-butil éster del ácido 3-cloro-2-metil-bencenosulfónico (23 mg), como un sólido amorfo de color blanco opaco (27 mg) (ESI^-) 552,8 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

Este material fue hidrolizado al producto deseado del modo siguiente: se trataron 20 mg del material anterior en metanol (3 mL) con 0,035 mL de NaOH 2N en metanol y se calentó hasta reflujo durante 1,5 h. La mezcla fue dividida entre agua y AcOEt y la fase acuosa se ajustó hasta pH 7. Las capas fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y evaporada.

para dar 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-oxo-pentil)-píridin-2-il]-bencenosulfonamida (12 mg), como un sólido amorfo amarillo claro EM (ESI⁻) 365 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 71 2-[6-(bifenil-4-sulfonilamino)-píridin-2-il]-N,N-diethyl-acetamida

Paso A] ácido [6-(bifenil-4-sulfonilamino)-píridin-2-il]-acético

Se enfrió a -20°C bajo atmósfera de argón la (6-metil-píridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico (0 5 g, producto del ejemplo 5) en THF (5 mL) y se trató por goteo a -20°C con 1 54 mL de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en THF/heptano/etilbenceno (Fluka) La solución se agitó a -20°C durante 1 h, se enfrió hasta -70°C y después se trató con un exceso de hielo seco La mezcla se dejó tibia hasta TA (1 h), se dividió entre HCL acuoso diluido y AcOEt Las capas fueron separadas, la capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt, las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ filtradas y evaporadas para dar ácido [6-(bifenil-4-sulfonilamino)-píridin-2-il]-acético, como un goma amarilla clara (0 779 g) que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional

Paso B] 2-[6-(bifenil-4-sulfonilamino)-píridin-2-il]-N,N-diethyl-acetamida

Se trató a TA el ácido [6-(bifenil-4-sulfonilamino)-píridin-2-il]-acético (0 35 g) en acetonitrilo (5 mL) con N,N-etildisopropilamina (0,16 mL), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxtris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 0 252 g) y después dietilamina (0,05 mL), y la mezcla se agitó a TA durante 16 h Después se dividió entre HCL acuoso diluido frío y AcOEt, las capas fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc 1 1), para dar 2-[6-(bifenil-4-sulfonilamino)-píridin-2-il]-N,N-diethyl-acetamida, como un sólido amarillo (0 168 g) EM (ESI⁻) 422 2 ([M-H]⁻)

54
121

Ejemplo 72 [6-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-2-il]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 71 paso B], a partir del ácido [6-(bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético (0 16 g), BOP (0 23 g), N,N-etildisopropilamina (0 15 mL) y morfolina (0 042 g), como un sólido café claro (67 mg) EM (ESI⁺) 436 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 73 Metil éster del ácido [6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-acético

Paso A] Metil éster del ácido (6-amino-piridin-2-il)-acético

Se enfrió hasta -20°C bajo atmósfera de argón, 1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(6-metil-piridin-2-il)-disilazano (1 7 g) en THF (20 mL) y se trató por goteo hasta -20 °C con 6 73 mL de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en THF/heptano/etilbenceno (Fluka) La solución se agitó a -20°C durante 1 h, se enfrió hasta -70°C y después se trató con un exceso de hielo seco La mezcla se dejó tibia hasta 0°C, y entonces se neutralizó con ácido trifluoroacético (0 57 mL) y se concentró al vacío El residuo fue recuperado en MeOH y se añadió por goteo sobre una solución de cloruro de tionilo (9,77 mL) en MeOH (30 mL) a 0°C La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 24 h, se enfrió hasta TA, y se concentró al vacío El residuo se dividió entre una solución acuosa diluida de NaHCO₃ y AcOEt, las capas fueron separadas, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (heptano/AcOEt 1 1), para dar el metil éster del ácido (6-amino-piridin-2-il)-acético, como un sólido cristalino de color blanco opaco (0 429 g) EM (EI) 166 0 (M⁺)

Paso B] Metil éster del ácido [6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-acético

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de metil éster del ácido (6-amino-piridin-2-il)-acético (0 15 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-

104

55
122

bencenosulfonilo (0 223 g), como un goma café clara (14 mg) EM (ESI⁻) 353 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 74 Metil éster del ácido [6-(5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-acético

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de metil éster del ácido (6-amino-piridin-2-il)-acético (0 15 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 207 g), como un goma café clara (20 mg) EM (ESI⁻) 337 0 ([M-H]⁻)



Ejemplo 75 N,N-diethyl-2-[6-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida

Paso A] ácido [6-(4 -fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 71 paso A], a partir de (6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4 -fluoro-bifenil-4-sulfónico (0 5 g, producto del ejemplo 17), 1 46 mL de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en THF/heptano/etilbenceno y hielo seco, obteniéndose el ácido [6-(4 -fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético, como un goma (0 69 g), que se utiliza en el paso siguiente sin purificación adicional



Paso B] N,N-diethyl-2-[6-(4 -fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetammida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 71 paso B], a partir del ácido [6-(4 -fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético (0 2 g), BOP (0 137 g), N,N-etildisopropilamina (0 09 mL) y dietilamina (0 03 mL), como una espuma de color blanco opaco (0 107 g) EM (ESI⁻) 440 2 ([M-H]⁻)

125

Ejempl 76 [6-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-2-il]-amida del ácido 4-fluoro-bifenil-4-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 71 paso B], a partir del ácido [6-(4-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético (0.2 g), BOP (0.137 g), N,N-etildisopropilamina (0.067 mL), y morfolina (0.02 mL), como un sólido blanco opaco (0.114 g) EM (ESI⁻) 454.2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 77 2-[6-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-N(2-metoxi-etil)-acetamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 71 paso B], a partir del ácido [6-(4-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético (0.1 g), BOP (0.069 g), N,N-etildisopropilamina (0.04 mL) y 2-metoxietilamina (0.01 mL), como un sólido amorfo de color café claro (0.0475 g) EM (ESI⁻) 444.2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 78 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-N,N-di-etil-acetamida

Paso A] ácido (6-ter-butoxicarbonilamino-piridin-2-il)-acético

Se enfrió hasta -20°C bajo atmósfera de argón, el ter-butil éster del ácido (6-metil-piridin-2-il)-carbámico (1.04 g, Pitts, J Med Chem, 43, 2000, 27) en THF (40 mL) y se trató por goteo a -20 °C con 5.5 mL de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en THF/heptano/etilbenceno (Fluka). La solución se agitó hasta -20°C durante 1 h, se enfrió hasta -70°C y después se trató con un exceso de hielo seco. La mezcla se dejó tibia hasta 10°C y se dividió entre HCL acuoso 1N y AcOEt, las capas se separaron, la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, evaporada, y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (MeOH/CH₂CL₂ 0-15%). El material obtenido fue triturado con éter, el sólido cristalino obtenido fue filtrado mediante succión y secado al vacío, obteniéndose el ácido (6-ter-butoxicarbonilamino-piridin-2-il)-acético, como un sólido blanco opaco (0.3 g) EM (ESI⁻) 251.1 ([M-H]⁻)

Paso B] Ter-butil éster del ácido (6-dietilcarbamoilmetil-piridin-2-il)-carbámico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 71 paso B], a partir del ácido (6-ter-butoxi-carbonilamino-piridin-2-il)-acético (0 298 g), BOP (0 575 g), N,N-etildisopropilamina (0 42 mL) y dietilamina (0 14 mL), como un goma amarilla (0 202 g) EM (ESI) 308 3 (MH⁺)

Paso C] 2-(6-amino-piridin-2-il)-N,N-dietil-acetamida

El ter-butil éster del ácido (6-dietilcarbamoilmetil-piridin-2-il)-carbámico (0 2 g) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0 5 mL) y la solución se agitó durante 1,5 h, hasta que la reacción estaba completa según el análisis por cromatografía de capa fina (t_{lc}) La mezcla se dejó tibia hasta 10°C y se dividió entre una solución acuosa diluida de KHCO₃ y AcOEt, las capas fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, evaporada obteniéndose la 2-(6-amino-piridin-2-il)-N,N-dietil-acetamida (148 mg), como un sólido amarillo claro, que se utilizó directamente en el paso siguiente

Paso D] 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 2-(6-amino-piridin-2-il)-N,N-dietil-acetamida (0 07 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 084 g), como una espuma amarilla clara (41 mg) EM (ESI⁻) 394 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 79 2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 2-(6-amino-piridin-2-il)-N,N-dietil-acetamida (0 07 g, producto de ejemplo 78 paso C]) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (0 091 g), como un sólido amarillo amorfo (41 mg) EM (ESI⁻) 414 1 ([M-H]⁻)

Ejempl 80 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-3-metil-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida

Paso A] ácido (3-bromo-6-ter-butoxicarbonilamino-piridin-2-il)-acético

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 78 paso A], a partir del ter-butil éster del ácido (5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-carbámico, 4.3 g ~ preparado a partir del ter-butil éster del ácido 6-metil-piridin-2-il)-carbámico, ejemplo 78 paso A] mediante bromación con NBS/AIBN, aplicando el procedimiento descrito por Manabu, Chem Lett 1995, 614- una solución 2M de diisopropilamida de litio (16.5 mL) y un exceso de hielo seco, como un sólido cristalino (2.6 g), que se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional

Paso B] ter-butil éster del ácido (5-bromo-6-dietilcarbamoilmetil-piridin-2-il)-carbámico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 78 paso B], a partir del ácido (3-bromo-6-ter-butoxicarbonilamino-piridin-2-il)-acético (0.662 g), BOP (0.974 g), N,N-etildisopropilamina (0.78 mL) y dietilamina (0.23 mL), como un sólido café claro (0.67 g) EM (ESI) 386.3 (MH⁺)

Paso C] ter-butil éster del ácido (6-dietilcarbamoilmetil-5-metil-piridin-2-il)-carbámico

Se trató a TA el ter-butil éster del ácido (5-bromo-6-dietilcarbamoilmetil-piridin-2-il)-carbámico (0.116 g) en dioxano (5 mL) sucesivamente con carbonato de potasio (0.124 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 35 mg, y trimetilboroxina (38 mg), y se calentó hasta reflujo durante 22 h. La mezcla fue enfriada hasta TA, filtrada y la torta filtrada fue lavada con AcOEt. El filtrado fue concentrado al vacío, el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (heptano/AcOEt de 1:1 a 1:4), obteniéndose el ter-butil éster del ácido (6-dietilcarbamoilmetil-5-metil-piridin-2-il)-carbámico (37 mg), como una goma incolora EM (ESI) 322.4 (MH⁺)

Paso D] 2-(6-amino-3-metil-piridin-2-il)-N,N-dietilacetamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 78 paso C] a partir del *tert*-butil éster del ácido (6-dietilcarbamoilmetil-5-metil-piridin-2-il)-carbámico (0 193 y ácido trifluoroacético (0 69 mL) en CH₂CL₂ (8 mL), como un goma amarilla (0 148 g) EM (ESI) 222 2 (MH⁺)

Paso E] 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-3-metil-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamina

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 2-(6-amino-3-metil-piridin-2-il)-N,N-dietil-acetamida (0 066 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 074 g), como una espuma de color blanco opaco (33 mg) EM (ESI⁻) 408 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 81 2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-metil-piridin-2-il]-N,N-dietil-acetamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-(6-amino-3-metil-piridin-2-il)-N,N-dietil-acetamida (0 066 g) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (0 081 g) como una espuma de color blanco opaco (55 mg) EM (ESI⁻) 428 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 82 3-cloro-N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir del (6-amino-piridin-2-il)-metanol (0 095 g, Asensio, Tetrahedron, 49, 1993, 703) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 172 g), como un sólido blanco (0 115 g) EM (ESI⁻) 311 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 83 3-cloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metoximetil-piridin-2-ilamina (0 096 g, Shawcross, J Heterocycl Chem, 30, 1993, 563) y

cloruro de 3- cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 172 g), como un goma blanca opaca (0 158 g) EM (ESI⁻) 325 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 84 2,5-difluoro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6- metoximetil-piridin-2-ilamina (0 096 g) y cloruro de 2,4-difluoro-bencenosulfonilo (0 162 g), como una goma blanca opaca (0 156 g) EM (ESI⁻) 312 9 ([M-H]⁻)

Ejemplo 85 3-cloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6- metoximetil-piridin-2-ilamina (0 096 g) y cloruro de 3-cloro-4-metil-bencenosulfonilo (0 172 g), como una goma blanca opaca (0 169 g) EM (ESI⁻) 325 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 86 N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

Paso A] N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Se trató la N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (1 04 g, Papadopoulos, J Heterocycl Chem, 32, 1995, 675) en DMF (25 mL) con hidruro de sodio (0 64 g, suspensión al 60% en aceite), luego la mezcla se agitó por 1 h a TA, se agregó por goteo bromo-metil-ciclopropano (0 688 g) y la agitación continuó durante 1,75 h más. La mezcla de reacción se dividió entre una solución acuosa 2 M de KHCO₃ y AcOEt, las capas fueron separadas, la capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de NaCl y agua, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y evaporadas. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (heptano/AcOEt del 100% al 50%), obteniéndose N-(6-ciclo-propilmetoximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 884 g) como un aceite amarillo EM (ESI) 263 2 (MH⁺)

Paso B] 6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina

Se trató a TA la N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 884 g) en etanol (50 mL) con una solución acuosa 3M de NaOH (5 62 mL) y entonces se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla fue entrada hasta TA, dividida entre agua y AcOEt. Las capas fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada al vacío, obteniéndose la 6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 566 g), como un líquido café claro EM (ESI) 179 1 (MH⁺)

Paso C] N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 089 g) y cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0 122 g), como una goma café claro (0 175 g) EM (ESI⁻) 353 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 87 5-fluoro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir de 6-metoximetil-piridin-2-ilamina (0 096 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 159 g), como una goma amarilla clara (0 16 g) EM (ESI⁻) 309 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 88 2,5-difluoro-N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1, a partir del (6-amino-piridin-2-il)-metanol (0 1 g) y cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0 17 g), como un sólido amorfo de color café claro EM (ESI⁻) 299 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 89 6-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamin)-piridin-2-ilmetil acetato

Este material se obtuvo como un producto secundario en la preparación del ejemplo 88 (durante el procedimiento con AcOET en presencia de ácido), como un sólido rojo amorfo (17 mg) EM (ESI⁻) 341.0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 90 (6-hidroximetil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de (6-amino-piridin-2-il)-metanol (0.042 g) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo (0.084 g) como una espuma blanca opaca (32 mg) EM (ESI⁻) 312.9 ([M-H]⁻)

Ejemplo 91 3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0.089 g) y cloruro de 3-cloro-4-metil-bencenosulfonilo (0.124 g) como una goma amarillo claro (0.136 g) EM (ESI⁻) 364.9 ([M-H]⁻)

Ejemplo 92 N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0.089 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0.15 g) como una goma blanca opaca (0.14 g) EM (ESI⁻) 349.2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 93 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-metil-bencenosulfonamida

Paso A] N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A], a partir de N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetilo- (0 625 g) y bromuro de 4-fluorobencilo como un aceite amarillo (0 83 g) EM (ESI) 317 1 (MH⁺)

Paso B] 6-(4-fluoro-bencilloximetil)-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de N-[6-(4-fluoro-bencilloximetil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (0 825 g) y NaOH acuoso 3M (4 35 mL) como un aceite amarillo (0 596 g) EM (ESI) 233 1 (MH⁺)

Paso C] 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-bencilloximetil)-piridin-2-il]-4-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-bencilloximetil)-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 3-cloro-4-metil-bencenosulfonilo (0 062 g) como una goma amarillo claro (0 09 g) EM (ESI) 419 0 ([M-H])

Ejemplo 94 3-Cloro-N-[6-(4-fluoro-bencilloximetil)-piridin-2-il]-2-metil- bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-bencilloximetil)-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 062 g) como una goma amarillo claro (0 087 g) EM (ESI) 419 0 ([M-H])

Ejemplo 95 2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-bencilloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-bencilloximetil)-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0 058 g) como una goma amarillo claro (0 075 g) EM (ESI) 407 2 ([M-H])

Ejemplo 96 5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 057 g) como una goma amarillo claro (0 0476 g) EM (ESI) 403 2 ([M-H])

Ejemplo 97 (6-metoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-metoximetil-piridin-2-ilamina (0 096 g) y cloruro de piperidin-1-sulfonilo (0 153 g) como una goma amarillo claro (0 024 g) EM (ESI) 284 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 98 (6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 089 g) y cloruro de piperidin-1-sulfonilo (0 11 g) como una goma amarillo claro (0 054 g) EM (ESI⁺) 324 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 99 3-cloro-4-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Paso A) 2,2-dimetil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-propionamida

La N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 625 g), trifenilfosfina (0 786 g) y 4-trifluorometil-fenol (0 486 g) en tolueno se trató a TA bajo una atmósfera de argón con azodicarboxilato de diisopropilo (0 67 g) La mezcla se agitó por 2 h, se dividió entre agua con hielo y AcOEt, las capas fueron separadas, la capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y NaCl acuoso saturado, secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (heptano/ AcOEt 100 hasta 85%) para dar

2,2-dimetil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-propionamida (0 98 g)
como un aceite amarillo EM (ESI) 353 2 (MH⁺)

Paso B] 6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de 2,2-dimetil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-propionamida (0 99 g) y NaOH 3M acuoso (4 68 mL) como un sólido cristalino blanco opaco (0 647 g) EM (ESI) 269 3 (MH⁺)

Paso C] 3-cloro-4-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 3-cloro-4-metil-bencenosulfonilo (0 074 g) como un sólido blanco opaco (0 105 g) EM (ESI) 455 2 ([M-H])

Ejemplo 100 3-cloro-2-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 074 g) como un sólido blanco opaco (0 113 g) EM (ESI) 455 2 ([M-H])

Ejemplo 101 2,5-difluoro-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0 07 g) como un sólido amarillo claro (0 086 g) EM (ESI) 443 0 ([M-H])

Ejemplo 102 5-fluoro-2-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 07 g) como un sólido amarillo claro (0 1 g) EM (ESI⁻) 439 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 103 3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 09 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 13g) como una goma blanca opaca (0 135 g) EM (ESI⁻) 365 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 104 3,4-dicloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 09 g) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (0 143g) como una goma blanca opaca (0 143 g) EM (ESI⁻) 385 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 105 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (0 054 g) como una goma amarillo claro (0 08 g) EM (ESI⁻) 389 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 106 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-

134

bencenosulfonilo (0.067 g) como una goma amarillo claro (0.08g) EM (ESI⁺) 439.1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 107 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] N-(5-formil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Una solución de N-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (8.7 g, Kelly, Tetrahedron Lett, 32, 1991, 4263) en THF (200 mL) fue enfriada hasta -70 °C bajo una atmósfera de argón y se trató por gotas durante 30 minutos con n-butilitrio (45.78 mL, 1.6 M en hexano, Acros). La mezcla se agitó 1 h a -70 °C y luego se trató por gotas (durante 10 minutos, a -70 °C) con una mezcla de N,N-dimetilformamida (5.25 mL) en THF (5 mL), y la agitación continuó por 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción fue entonces vertida en KHCO₃ acuoso 2M (1.2 L), se agregó ter-butil metil éter (1.2 L), y después de agitar por 20 minutos, las capas fueron separadas, la capa orgánica se extrajo dos veces con ter-butil metil éter (volumen total 0.3 L). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas al vacío para dar N-(5-formil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (7 g) como un aceite amarillo que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso B] N-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Se enfrió la N-(5-formil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (6.96 g) bajo una atmósfera de argón en MeOH (120 mL) hasta 0 °C, y luego se trató por porciones con borohidruro de sodio (1.289 g). El baño de enfriamiento fue removido, se continuó la agitación por 30 minutos y la mezcla de reacción se dividió entre NH₄Cl acuoso medio saturado y AcOEt. Las capas fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (heptano/AcOEt 1:1 a 1:2) para dar N-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (3.4 g) como un sólido blanco cristalino. EM (ESI⁺) 209.2 (MH⁺)

134

Paso C] N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A] a partir de N-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (1 04 g) y bromometil ciclopropano (0 813 g) como un aceite amarillo claro (0 87 g) EM (ESI) 263 1 (MH⁺)

Paso D] 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 87 g) y NaOH acuoso 3M (5 54 mL) como un sólido amarillo (0 527 g) EM (ESI) 179 1 (MH⁺)

Paso E] 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 089 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 142 g) como una goma amarillo claro (0 152 g) EM (ESI) 365 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 108 4N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 089 g) y cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0 117 g) como un sólido blanco opaco (0 119 g) EM (ESI) 353 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 109 4-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 089 g) y cloruro de 3-cloro-4-metil-bencenosulfonilo (0 124 g) como un sólido blanco opaco (0 128 g) EM (ESI) 365 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 110 4N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 089 g) y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (0 115 g) como un sólido blanco opaco (0 119 g) EM (ESI) 349 3 ([M-H]⁺)

Ejemplo 111 (5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 089 g) y cloruro de piperidin-1-sulfonilo (0 142 g) como una goma amarillo claro (0 027 g) EM (ESI) 324 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 112 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] N-(5-formil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 107 paso A] a partir de N-(5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, 7 05 g – obtenida mediante acilación estándar de 5-bromo-6-metil-piridin-2-ilamina con cloruro de 2,2-dimetil-propionilo en CH₂Cl₂, con trietilamina como base, como aceite viscoso, EM (ESI) 271 2 (MH⁺) - butilito (34 94 mL, 1 6 M en hexano, Agros) y N,N-dimetilformamida (4 mL) como un sólido café claro amorfo (5 7 g) EM (EI) 220 1 (M⁺)

Paso B] N-(5-hidroximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 107 paso B] a partir de N-(5-formil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (5 9 g) y borohidruro de sodio (1 037 g) como un sólido amarillo claro (1 41 g) EM (ESI) 223 2 (MH⁺)

70
137

Paso C] N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A] a partir de N-(5-hidroximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 445 g) y bromometil ciclopropano (0 275 g) como un aceite amarillo claro (0 357g) EM (ESI) 277 2 (MH⁺)

Paso D] 5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 357 g) y NaOH acuoso 3M (2 68 mL) como un aceite rojo oscuro (0 163 g) EM (EI) 192 2 (M⁺)

Paso E] 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 053 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 058 g) como un sólido café claro (0 046 g) EM (ESI) 379 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 113 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 053 g) y cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0 059 g) como un sólido amarillo claro (0 063 g) EM (ESI⁺) 367 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 114 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 053 g) y cloruro de 5-fluoro-2-

140

metil-bencenosulfonilo (0 058 g) como un sólido amarillo claro(0 063 g) EM (ESI) 363 3 ([M-H])

Ejemplo 115 N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Paso A] N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A] a partir de N-(5-hidroximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 6 g, producto del ejemplo 112 paso B]) y yodometano (0 421 g) como un sólido blanco (0 4 g) EM (ESI) 237 2 (MH⁺)

Paso B] 5-metoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir del N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 4 g) y NaOH acuoso 3M (2 68 mL) como un sólido naranja cristalino (0 174 g) EM (EI) 152 2 (M⁺)

Paso C] N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-metoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 103 g) como una goma amarillo claro (0 1 g) EM (ESI) 359 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 116 3-cloro-N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-metoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 094 g) como una espuma blanca opaca (0 093 g) EM (ESI⁺) 339 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 117 N-[5-(4-fluoro-bencilloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Paso A] N-[5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A] a partir de N-(5-hidroximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 6 g, producto del ejemplo 112 paso B]) y bromuro de 4-fluorobencilo (0 56 g) como un sólido naranja (0 8 g) EM (ESI) 231 3 (MH⁺)

Paso B] 5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de N-[5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (0 78 g) y NaOH acuoso 3M (3 93 mL) como un sólido naranja amorfo (0 58 g) EM (ESI) 247 2 (MH⁺)

Paso C] N-[5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 087 g) como un sólido naranja amorfo (0 1 g) EM (ESI) 453 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 118 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 08 g) como un sólido amarillo claro amorfo (0 067 g) EM (ESI) 433 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 119 N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Paso A] N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A] a partir de N-

(5-hidroximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 445 g, producto de ejemplo 112 paso B]) y yodoetano (0 34 g) como un aceite amarillo claro (0 32 g) EM (ESI) 251 2 (MH⁺)

Paso B] 5-etoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 32 g) y NaOH acuoso 3M (2 62 mL) como un aceite amarillo (0 28 g) que se usó directamente en el siguiente paso

Paso C] N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-etoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 066 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 108 g) como un sólido amarillo claro (0 115 g) EM (ESI) 373 1 ([M-H])

Ejemplo 120 3-cloro-2-metil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

Paso A] N-(6-clorometil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

La N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (2 03 g) en CH₂Cl₂ (75 mL) se trató a TA con cloruro de tonilo (1 785 mL) y luego se calentó hasta reflujo por 1 5 h La mezcla de reacción fue enfriada hasta TA y se dividió entre agua y AcOEt, las capas fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para dar N-(6-clorometil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 66 g) como un líquido café EM (ESI) 227 2 (MH⁺)

Paso B] 2,2-dimetil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il}-propionamida

Se calentaron N-(6-clorometil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 66 g), metil-propil-amina (0 33 mL), KHCO₃ (0 32 g) y una cantidad catalítica de yoduro potásico en acetone (10 mL) hasta reflujo por 6 h La mezcla de reacción fue enfriada hasta TA y se dividió entre agua y AcOEt, las capas

143

78
141

fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada para dar 2,2-dimetil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il}-propionamida (0 75 g) como un aceite café EM (ESI) 264 3 (MH^+)

Paso C] 6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de 2,2-dimetil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il}-propionamida (0 755 g) y NaOH acuoso 3M (5 73 mL) como un líquido café (0 53 g) EM (ESI) 180 2 (MH^+)

57

Paso D] 3-cloro-2-metil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-ilamina (0 072 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 09 g), obtenido como sal sódica, como una goma café (0 06 g) EM (ESI) 366 1 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

Ejemplo 121 5-fluoro-2-metil-N-{6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

57

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-ilamina (0 072 g) y cloruro de 2-metil-5-fluoro-bencenosulfonilo (0 09 g), obtenido como sal sódica, como una goma café (0 058 g) EM (ESI) 350 3 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

Ejemplo 122 3-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-etoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 066 g) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (0 099 g) como un sólido blanco opaco (0 08 g) EM (ESP) 351 3 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

Ejemplo 123 3-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

-144

Paso A] 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina

A un vial sellable bajo nitrógeno se le agregó 2-amino-6-bromo-piridina (1.6 g), ácido ciclopropil borónico (1.03 g) (preparado de acuerdo con Wallace et al Tetrahedron Lett 2002, 43, 6987-6990), fosfato de potasio (6.87 g), triclohexilfosfina (0.260 g) seguida por agua (2 mL) y tolueno (40 mL). Luego se agregó Pd(OAc)₂ (0.104 g) y el vial fue sellado y calentado a 100 ° C durante 16 horas. La reacción se dejó entonces enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (3x). Las fases combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los volátiles produjo un residuo crudo que fue purificado mediante cromatografía ISCO combiflash usando acetato de etilo/heptano como el eluyente, para dar la 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina deseada como un sólido amarillo (0.450 g).

Paso B] 3-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina (0.08 g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (0.134 g) como un sólido amorfo incoloro (0.075 g). EM (ESI⁺) 323.1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 124 (6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina (0.1 g) y cloruro de naftalín-1-sulfonilo (0.169 g) como una goma amorfa amarilla clara (0.03 g). EM (ESI⁺) 325.3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 125 4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina (0.1 g) y cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilbencenosulfonilo (0.180 g) como un sólido amorfo blanco opaco (0.023 g). EM (ESI⁺) 337.1 ([M+H]⁺).

26
143

Ejemplo 126 4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo (0 168 g) como un sólido amarillo ceroso (0 039 g) EM (ESI⁺) 323 3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 127 N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

22

Este material se obtuvo en analogía al ejemplo 1 partiendo de 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (0 182 g) como una goma amarillo claro (0 060 g) EM (ESI⁺) 343 1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 128 2,4-dicloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-5-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía al ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbencenosulfonilo (0 193 g) como una goma amarillo claro (0 047 g) EM (ESI⁺) 357 1 ([M+H]⁺)

23

Ejemplo 129 (6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-ciclopropil-piridin-2-ilamina (0 1 g) y cloruro de naftalín-2-sulfonilo (0 169 g) como una goma amarillo claro (0 150 g) EM (ESI⁺) 325 3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 130 N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 051 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (0 077 g) como un sólido blanco cristalino (0 062 g) MS (ESI⁺) 385 0 ([M-H]⁺)

146

Ejemplo 131 N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3,5-bis-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-etoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 07 g) y cloruro de 3,5-di(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 145 g) como un sólido blanco opaco (0 032 g) EM (ESI⁻) 441 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 132 4-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-etoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 07 g) y cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 129 g) como una goma amarilla (0 068 g) EM (ESI⁻) 407 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 133 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 077 g) como una goma amarillo claro (0 084 g) EM (ESI⁻) 472 8 ([M-H]⁻)

Ejemplo 134 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-il]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-ilamina (0 058 g) y cloruro de 4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonilo (0 066 g) como una goma amarillo claro (0 089 g) EM (ESI⁻) 433 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 135 3-trifluorometil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-

28
145

trifluorometil-fenoximetil)-píridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 081 g) como una goma amarillo claro (0 114 g) EM (ESI) 475 0 ([M-H])

Ejemplo 136 N-[5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Paso A] N-[5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

①

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A] a partir de N-(5-hidroximetil- 6-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 558 g, producto del ejemplo 112 paso B]) y 1-bromo-2-fluoro-etano (0 475 g) como una goma amarillo claro (0 115 g) EM (ESI) 269 3 (MH⁺)

Paso B] 5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de N-[5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (0 165 g) y NaOH acuoso 3M (1 23 mL) como una goma (0 174 g) que se usó directamente en el siguiente paso

②

Paso C] N-[5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenisulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-piridin-2-ilamina (0 05 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 073 g) como una goma amarillo claro (39 mg g) EM (ESI) 391 2 ([M-H])

Ejemplo 137 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo (0 078 g) como un sólido blanco opaco amorfo (0 059 g) EM (ESI) 351 1 ([M-H])

148

Ejemplo 138 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 096 g) como un sólido blanco opaco (0 069 g) EM (ESI) 399 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 139 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 097 g) como un sólido blanco cristalino (0 066 g) EM (ESI) 403 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 140 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 3-cloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 072 g) como un sólido amarillo claro (0 07 g) EM (ESI) 364 9 ([M-H]⁺)

Ejemplo 141 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 089 g) como un sólido amarillo claro amorfo (0 058 g) EM (ESI) 413 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 142 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-

ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 084 g) como un sólido amarillo claro EM (ESI) 401 4 ([MH]⁺)

Ejemplo 143 2,4-difluoro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Paso A] N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A] a partir de N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 73 g) y bromuro de 3-fluorobencilo como un sólido amarillo (0 66 g) EM (ESI) 317 1 (MH⁺)

Paso B] 6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (0 663 g) y NaOH acuoso 3M (4 19 mL) como un líquido café (0 596 g) EM (ESI) 233 2 (MH⁺)

Paso C] 2,4-difluoro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 2,4-difluoro-bencenosulfonilo (0 06 g) como un sólido amarillo (0 07 g) EM (ESI) 407 2 ([M-H])

Ejemplo 144 3-cloro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo (0 06 g) como una goma amarilla (0 07 g) EM (ESF) 405 1 ([M-H])

Ejempl 145 2,4-dicloro-N-[6-(3-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(3-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 074 g) como un sólido amarillo (0 12 g) EM (ESI⁻) 453 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 146 2,4-difluoro-N-[6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-ilamina (0 07 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 07 g) como un sólido amarillo claro (0 104 g) EM (ESI⁻) 407 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 147 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-ilamina (0 07 g) y cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo (0 07 g) como una goma amarillo claro (0 059 g) EM (ESI⁻) 405 2 ([M-H]⁻)

Ejemplo 148 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-bencloxiometil)-piridin-2-ilamina (0 07 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 086 g) como un sólido amarillo claro (0 11 g) EM (ESI⁻) 453 1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 149 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 4-fluoro-3-

(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 12 g) como un sólido amarillo claro (0 12g)
EM (ESI) 417 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 150 4-fluoro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(3-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 06 g) y cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 075 g) como un sólido amarillo claro (0 1 g) EM (ESI⁺) 457 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 151 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 07 g) y cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 087 g) como una goma amarillo claro (0 11 g) EM (ESI⁺) 457 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 152 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 07 g) y cloruro de 3-(trifluorometoxi)-bencenosulfonilo (0 086 g) como una goma amarillo claro (0 097 g) EM (ESI⁺) 455 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 153 N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-metoximetil-piridin-2-ilamina (0 076 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 148 g) como una goma amarillo claro (0 13 g) EM (ESI⁺) 345 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 154 2,4-dicloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-metoximetil-piridin-2-ilamina (0 076 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 157 g) como un sólido blanco opaco (0 138 g) EM (ESI) 358 9 ([M-H]⁺)

Ejemplo 155 3-cloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-metoximetil-piridin-2-ilamina (0 076 g) y cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo (0 128 g) como una goma amarilla clara (0 147 g) EM (ESI) 311 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 156 3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Paso A] 2,2-dimetil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-propionamida

Se trató 3,3,3-trifluoro-propan-1-ol (0 214 g) en THF (8 mL) bajo una atmósfera de argón con hidruro de sodio (0 1 g, 60% de suspensión en aceite) y se agitó por 1 h a TA. Se agregó N-(6-clorometil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, 0 142 g, producto del ejemplo 120 paso A], y la mezcla se calentó a 85 °C por 2 5 h. La mezcla de reacción fue enfriada, se dividió entre agua con hielo y AcOEt, las capas fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ filtrada y evaporada para dar 2,2-dimetil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-propionamida (0 21 g) como un aceite café claro EM (ESI) 305 3 (MH⁺)

Paso B] 6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de 2,2-dimetil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-propionamida (0 2 g) y NaOH acuoso 3M (1 31 mL) como un aceite café (0 159 g) EM (ESI) 221 2 (MH⁺)

Paso C] 3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-pindin-2-ilamina (0 075 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 092 g) como una goma amarillo claro (0 048 g) EM (ESI) 427 1 ([M-H])

Ejemplo 157 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-pindin-2-ilamina (0 075 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 097 g) como una goma amarillo claro (0 08 g) EM (ESI) 441 1 ([M-H])

Ejemplo 158 N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Paso A] 2,2-dimetil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-propionamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 156 paso A a partir de N-(6-clorometil-pindin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, 0 567 g, producto del ejemplo 120 paso A], y 2,2,2-trifluoro-etanol como un líquido café (0 726 g) que se usó directamente en el siguiente paso

Paso B] 6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de 2,2-dimetil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-propionamida (0 726 g) y NaOH acuoso 3M (5 mL) como un líquido café (0 4 g) EM (EI) 206 1 (M⁺)

Paso C] N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 104 g) como una goma amarillo claro (0 066 g) EM (ESI) 413 1 ([M-H])

Ejemplo 159 **2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida**

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 11 g) como un sólido amarillo claro (0 1 g) EM (ESI⁺) 427 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 160 **3-cloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida**

①

Paso A) **N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 156 paso A a partir de N-(6-clorometil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, 0 567 g, producto del ejemplo 120 paso A], y 2-ciclopropil-etanol (0 51 g) como un aceite amarillo claro (0 51 g) EM (ESI⁺) 277 2 ([MH]⁺)

Paso B) **6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-ilamina**

②

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (0 51 g) y NaOH acuoso 3M (3 7 mL) como un aceite amarillo claro (0 39 g) que se usó directamente en el siguiente paso

Paso C) **3-cloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida**

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo (0 095 g) como una goma amarillo claro (0 096 g) EM (ESI⁺) 365 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 161 **N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 11 g) como una goma amarillo claro (0 106 g) EM (ESI⁻) 399 2 ([M-H]⁺)

Ejemplo 162 N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 12 g) como una goma amarillo claro (0 08 g) EM (ESI⁻) 417 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 163 2,4-dicloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 117 g) como una goma amarillo claro (0 088 g) EM (ESI⁻) 413 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 164 2,4-dicloro-5-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonilo (0 11 g) como una goma amarillo claro (0 095 g) EM (ESI⁻) 427 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 165 2-cloro-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-5-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 119 g) como un sólido amarillo claro (0 123 g) EM (ESI⁻) 447 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 166 **2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida**

Paso A] **N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida**

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A] a partir de N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (0 73 g) y bromuro de 3-clorobencilo como un aceite amarillo (0 75 g) EM (ESI) 332 2 (MH⁺)

Paso B] **6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-ilamina**

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (0 75 g) y NaOH acuoso 3M (4 51 mL) como un líquido café (0 56 g) EM (ESI) 249 1 (MH⁺)

Paso C] **2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida**

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 092g) como una goma amarillo claro (0 039 g) EM (ESI) 469 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 167 **N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(3-cloro-benciloximetil)-pindin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 092g) como una goma amarillo claro (0 088 g) EM (ESI) 472 8 ([M-H]⁺)

Ejemplo 168 **N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**

Paso A] **N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-pindin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida**

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso A] a partir de N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0 73 g) y bromuro de 4-clorobencilo como un aceite amarillo (0 868 g) EM (ESI) 332 2 (MH⁺)

Paso B] 6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir del N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (0 868 g) y NaOH acuoso 3M (5 22 mL) como un líquido amarillo claro (0 63 g) EM (ESI) 249 1 (MH⁺)

Paso C] N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0 092g) como una goma amarillo claro (0 039 g) EM (ESI) 472 8 ([M-H]⁻)

Ejemplo 169 2,4-dicloro-N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-ilamina (0 08 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0 092 g) como un sólido blanco opaco (0 082 g) EM (ESI) 469 0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 170 N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Paso A] N-(5-clorometil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 120 paso A], a partir de N-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, 1 25 g, producto del ejemplo 107 paso B], y cloruro de tionilo (0 65 mL) como un sólido café (0 87 g) EM (ESI) 227 2 (MH⁺)

Paso B] 2,2-dimetil-N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-propionamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 156 paso A] a partir de N-(5-clorometil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (0.43 g) y 2,2,2-trifluoro-etanol (0.41 mL) como un líquido café (0.56 g) que se usó directamente en el siguiente paso

Paso C] 5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-ilamina

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 86 paso B] a partir de 2,2-dimetil-N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-propionamida (0.56 g) y NaOH acuoso 3M (3.87 mL) como un sólido blanco cristalino (0.123 g) EM (ESI) 207.1 (MH⁺)

Paso D] N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-ilamina (0.06 g) y cloruro de 3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo (0.078 g) como un sólido blanco opaco (0.056 g) EM (ESI) 413.1 ([M-H])

Ejemplo 171 2,4-dicloro-5-metil-N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

Este material se preparó en analogía con el ejemplo 1 a partir de 5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-ilamina (0.06 g) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0.083 g) como un sólido blanco opaco (0.072 g) EM (ESI) 427.1 ([M-H])

Ejemplo 172 3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-bencenosulfonamida

Paso A] 6'-Nitro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinilo

Se disolvieron 5-bromo-2-nitropiridina (3.0 g), yoduro de tetrabutilamonio (0.273

g), carbonato de potasio (2.24 g) y piperidina (1.6 mL) en DMSO (25 mL) y se calentaron a 80 °C por 12 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró y el filtrado fue concentrado al vacío. Al residuo se le agregó agua (75 mL) y el precipitado se aisló mediante filtración. El sólido fue evaporado tres veces desde tolueno para remover el agua residual y el producto se secó adicionalmente al vacío para dar 6'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipindinilo (2.87 g) como un polvo amarillo. EM (EI) 207.2 (M⁺)

Paso B) 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipindinil-6'-ilamina

Al 6'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipindinilo (0.25 g) en THF (8 mL) se le agregó hierro (0.539 mg) y agua (2.5 mL). Luego se agregó ácido acético (0.35 mL) por gotas y la mezcla se dejó agitar a 45 °C por 12 horas. El análisis de TLC confirmó el consumo completo del material de partida. La suspensión fue filtrada a través de celita y la torta filtrada se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado al vacío antes de la adición de NaOH 2N. La capa acuosa fue saturada con NaCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y evaporada para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en DCM que contiene 0.5% de NH₄OH). Se obtuvo la 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipindinil-6'-ilamina como un aceite negro (0.196 g). EM (ESI) 178.1 (MH⁺)

Paso C) 3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipindinil-6'-il)-bencenosulfonamida

Se disolvieron 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipindinil-6'-ilamina (0.19 g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (0.24 g) en piperidina (4 mL) y se calentaron a 50 °C durante la noche. La mezcla fue concentrada al vacío, recuperada en acetato de etilo y extraída con solución de Cu(II)SO₄ 1M. La capa orgánica se lavó una vez de nuevo con solución de Cu(II)SO₄, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en heptano) para dar 3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipindinil-6'-il)-bencenosulfonamida (0.1 g) como una espuma café claro. EM (ESI) 364.0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 173 3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Se obtuvo 3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida en analogía con el ejemplo 172, pasos A] a C] a partir de 5-bromo-2-nitropiridina, pirrolidina y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como una espuma amarilla EM (ESI) 350 2 ([M-H])

Ejemplo 174 3-cloro-2-metil-N-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Se obtuvo el 3-cloro-2-metil-N-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida en analogía al ejemplo 172, pasos A] a C] a partir de 5-bromo-2-nitropiridina, morfolina y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como un polvo amarillo claro EM (ESI) 366 0 ([M-H])

Ejemplo 175 N-(5-bencil-piridin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida

La N-(5-bencil-piridin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida se preparó en analogía al ejemplo 172, paso C] a partir de la 5-bencil-piridin-2-ilamina conocida (preparada de acuerdo con Kelly et al , J Am Chem Soc 112 (22), 1990, 8024-8034) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo, y se obtuvo como un polvo blanco EM (ESI) 371 1 ([M-H])

Ejemplo 176 3-cloro-2-metil-N-(5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Paso A] 5-fenetil-piridin-2-ilamina

La 5-fenetil-piridin-2-ilamina que ha sido descrita en la literatura (Kaminski et al , J Med Chem 28 (7), 1985, 876-892) se prepara a partir de la 5-etil-piridin-2-ilamina conocida (Bumagin et al , J Organomet Chem 486 (1-2), 1995, 259-262) mediante hidrogenación catalítica. La 5-etil-piridin-2-ilamina (0.3 g) se disolvió en etanol (6 mL) y se agregó 5% de Pd sobre carbón (38 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno mediante evacuación repetida/introducción de hidrógeno, y la suspensión se dejó agitar a TA por 2

horas La mezcla fue filtrada a través de celita, y la torta filtrada fue lavada con etanol El filtrado fue evaporado para dar 5-fenetil-pindin-2-ilamina como un sólido incoloro (100 mg) que no fue purificado adicionalmente EM (ESI) 199 1 (MH⁺)

Paso B] 3-cloro-2-metil-N-(5-fenetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida

La 3-cloro-2-metil-N-(5-fenetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida se prepare en analogía con el ejemplo 172, paso C], a partir de 5-fenetil-pindin-2-ilamina (117 mg) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (133 mg) para dar el producto deseado como un polvo blanco (129 mg) EM (ESI) 385 0 ([M-H]⁺)

Ejemplo 177 3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Paso A] 6-metil-5-etinil-pindin-2-ilamina

Se disolvieron 5-bromo-6-metil-pindin-2-ilamina (0 5 g), estireno (0 28 g) y formiato de potasio (0 68 g) en DMF (5 mL) Se agregaron cloruro de tetrabutylamonio (0 74 g) y acetate de paladio(II) (30 mg) y la mezcla se agitó bajo argón a 60 °C por 18 horas, se obtuvo una suspensión negra La mezcla se vertió en solución de NaHCO₃ saturado (75 mL) y se extrajo con acetato de etilo Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ y evaporadas El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano) para dar 6-metil-5-etinil-pindin-2-ilamina (144 mg) como una mezcla 7 3 de isómeros (E) y (Z) como una espuma blanca EM (ESI) 211 3 (MH⁺) Este material estaba contaminado con cantidades en trazas de 6-metil-5-fenetil-pindin-2-ilamina de acuerdo con el análisis de MS

Paso B] 6-metil-5-fenetil-pindin-2-ilamina

La 6-metil-5-etinil-pindin-2-ilamina (141 mg) fue hidrogenada en analogía con el ejemplo 176, paso A] para dar 6-metil-5-fenetil-pindin-2-ilamina (139 mg) como espuma café clara EM (ESI) 213 3 (MH⁺)

Paso C] 3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo a partir de 6-metil-5-fenetil-piridin-2-ilamina (134 mg) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (142 mg) en analogía con el ejemplo 172, paso C] como espuma blanca (166 mg) EM (ESI) 399 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 178 3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

La 3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida se obtuvo en bajo rendimiento, en analogía al ejemplo 172, pasos A] a C], a partir de 5-bromo-2-nitropiridina, tiomorfolina y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como un aceite viscoso rojizo EM (ESI) 382 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 179 2,4-dicloro-N-{5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piridin-2-il}-6-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 177, pasos A] a C] a partir de 5-yodo-piridin-2-ilamina, 1-cloro-4-vinil-benceno y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo como un polvo amarillo claro EM (ESI⁺) 353 1 ([M-H]⁺)

Ejemplo 180 3-cloro-N-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piridin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 177, pasos A] a C], a partir de 5-yodo-piridin-2-ilamina, 1-metoxi-4-vinil-benceno y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como una espuma amarilla clara EM (ESI) 415 3 ([M-H]⁺)

Ejemplo 181 3-cloro-N-{5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 177, pasos A] a C], a partir de 5-yodo-piridin-2-ilamina, 1-fluoro-3-vinil-benceno y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como una espuma amarilla clara EM (ESI) 403 4 ([M-H]⁺)

Ejemplo 182 3-cloro-2-metil-N-{5-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-piridin-2-il}-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 177, pasos A] a C], a partir de 5-yodo-piridin-2-ilamina, 1-trifluorometil-2-vinil-benceno y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como una espuma blanca EM (ESI) 453 3 ([M-H]⁻)

Ejemplo 183 3-cloro-N-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il}-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 177, pasos A] a C] a partir de 5-yodo-piridin-2-ilamina, 1-fluoro-4-vinil-benceno y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como una espuma amarilla clara EM (ESI) 403 4 ([M-H]⁻)

Ejemplo 184 3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Paso A] 2-nitro-5-fenoxi-piridina

Se disolvió fenol (306 mg) en DMF seco (5 mL) y posteriormente se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 130 mg) lo que produjo una fuerte evolución de gas hidrógeno. La mezcla luego se dejó agitar a TA por 30 minutos. Posteriormente, se añadió 5-bromo-2-nitro-piridina (600 mg) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C por 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la fase acuosa fue saturada con NaCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano) para dar 2-nitro-5-fenoxi-piridina como una espuma amarilla clara (267 mg) EM (EI) 216 1 (M⁺)

Paso B] 5-fenoxi-piridin-2-ilamina

Se disolvió 2-nitro-5-fenoxi-piridina (262 mg) en etanol seco (12 mL) y se agregó 10% de paladio sobre carbón (90 mg). Se introdujo una atmósfera de

hidrógeno mediante evacuación/introducción de hidrógeno repetida. La mezcla se dejó entonces agitar por 18 horas. El catalizador fue removido mediante filtración a través de celita y el filtrado fue concentrado al vacío para dar 5-fenoxi-piridin-2-ilamina (217 mg) como una espuma amarilla. Este material se usó sin purificación adicional. EM (EI) 186.1 (M⁺)

Paso C] 3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Se trató la 5-fenoxi-piridin-2-ilamina (100 mg) con cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (122 mg) en la presencia de piridina (3 mL) como se describió en el ejemplo 172, paso C] para dar 3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (37 mg) como una espuma blanca. EM (ESI) 375.1 (MH⁺)

Ejemplo 185 3-cloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 184, pasos A] a C] a partir de 2-cloro-fenol, 5-bromo-2-nitro-piridina y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como una espuma blanca. EM (ESI) 407.1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 186 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 184, pasos A] a C], a partir de 4-fluoro-fenol, 5-bromo-2-nitro-piridina y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como un sólido blanco. EM (ESI) 392.9 (MH⁺)

Ejemplo 187 2,4-dicloro-6-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 184, pasos A] a C], a partir de fenol, 5-bromo-2-nitro-piridina y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo como un sólido café claro. EM (ESI) 407.1 ([M-H]⁻)

Ejemplo 188 **2,4-dicloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 184, pasos A] a C], a partir de 2-cloro-fenol, 5-bromo-2-nitro-piridina y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo como una espuma amarilla clara EM (ESI) 441 0 ([M-H])

Ejemplo 189 **2,4-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 184, pasos A] a C], a partir de 4-fluoro-fenol, 5-bromo-2-nitro-piridina y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo como un sólido café claro EM (ESI) 425 0 ([M-H])

Ejemplo 190 **3-cloro-2-metil-N-[5-(2-quinolin-2-il-etil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía al ejemplo 177, pasos A] a C], a partir de 5-yodo-piridin-2-ilamina, 2-vinil-quinolina y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como una espuma amarilla clara EM (ESI) 436 2 ([M-H])

Ejemplo 191 **2,4-dicloro-6-metil-N-[5-(2-quinolin-2-il-etil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 177, pasos A] a C] a partir de 5-yodo-piridin-2-ilamina, 2-vinil-quinolina y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo como una espuma amarilla clara EM (ESI) 470 0 ([M-H])

Ejemplo 192 **3-cloro-2-metil-N-[5-(2-piridin-2-il-etil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida**

Este material se obtuvo en analogía con el ejemplo 177, pasos A] a C], a partir de 5-yodo-piridin-2-ilamina, 2-vinil-piridina y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo como un polvo blanco EM (ESI) 386 0 ([M-H])

Ejemplo A

Un compuesto de formula I se puede usar de una manera conocida per se como el ingrediente activo, para la producción de tabletas de la siguiente composición

Por tableta

Ingrediente Activo	200 mg
Celulosa microcnstalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

Ejemplo B

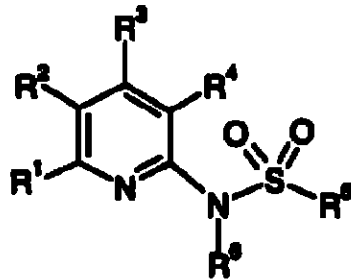
Un compuesto de formula I se puede usar de una manera conocida per se como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición

Por cápsula

Ingrediente activo	100 0 mg
Almidón de maíz	20 0 mg
Lactosa	95 0 mg
Talco	4 5 mg
Estearato de magnesio	<u>0 5 mg</u>
	220 0 mg

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de formula



(I)

en donde

R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, anilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, heterocicilcarbonilalquilo, heterocicilalcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxialquilaminocarbonilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, anilalquioxialquilo, anilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi o haloalcoxi alquilo,

R² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxialquilo, anilalcoxialquilo, haloalcoxialquilo, piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, tomorfolinilo, anilalquilo, anilalcoxi, aniloxi, heterocicilalcoxi o heterocicilalquilo,

R³ es hidrógeno o alquil,

R⁴ es hidrógeno, alquilo o halógeno,

R⁵ es fenilo, naftilo, tofenilo, pindilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo, tomorfolilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilcarbonilo, anilo, anilalquilo, aniloxi, alcoxicarbonilalcoxi y alquilsulfonilo,

R⁶ es hidrógeno o alquilo, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, con la condición que se excluye N-(6-(1,1-dimetiletíl)-2-pindinil)-4-

metil-bencenosulfonamida, y en caso que R^1 es hidrógeno o metilo, entonces R^2 no es hidrógeno o metilo

2 Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 es fenilo, naftilo, piperidilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilcarbonilo, anilo, anloxi y alquilsulfonilo

3 Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^5 es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y anilo

4 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^6 es hidrógeno

5 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, anilo, alcoxialquilaminocarbonilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, anilalquiloalquilo o trifluoroalcoxialquilo

6 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es hidrógeno

7 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^2 es hidrógeno, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxialquilo, piperidilo, piperidilo, morfolinilo, homomorfolinilo, anilalquilo o anloxi

8 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es hidrógeno

9 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^4 es hidrógeno o halógeno

10 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^4 es hidrógeno

11 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 seleccionados de

3-Cloro-N-(6-etil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-etil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 3-cloro-2-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 3,4-dicloro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico,
 3,4-dimetoxi-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-5-metil-N-(6-propil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 (6-propil-piridin-2-il)-amida del ácido pipendin-1-sulfónico,
 3-cloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(6-isopropil-piridin-2-il)-5-metil-bencenosulfonamida,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
 (6-isopropil-piridin-2-il)-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencenosulfonamida,
 (6-isopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 N-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 [6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 3-cloro-N-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-Cloro-N-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-N-[6-(2-fluoro-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-cloro-fenil)-pindin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2-metoxi-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[2,3']Bipindinil-6-il-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-metoxi-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-metoxi-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 5-fluoro-N-(6-metoxi-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-metoxi-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 3-cloro-N-(6-etoxi-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-etoxi-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 (6-etoxi-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 3-cloro-N-(6-etilsulfanil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-etilsulfanil-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 (6-etilsulfanil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 (6-etanosulfonil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-oxo-pentil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2-[6-(bifenil-4-sulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,
 [6-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-pindin-2-il]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 Metil éster del ácido [6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-acético,
 Metil éster del ácido [6-(5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-acético,
 N,N-dietil-2-[6-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-pindin-2-il]-acetamida,
 [6-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-pindin-2-il]-amida del ácido 4-fluoro-bifenil-4-sulfónico,
 2-[6-(4-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-pindin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,
 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,

2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,
 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-3-metil-pindin-2-il]-N,N-dietil-
 acetamida,
 2-[6-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-metil-pindin-2-il]-N,N-dietil-
 acetamida,
 3-cloro-N-(6-hidroximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,
 N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-(6-hidroximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 6-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-pindin-2-ilmetil éster del ácido acético,
 (6-hidroximetil-pindin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,
 N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-píridin-2-il]-4-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-píridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,5-Difluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-píridin-2-il]-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-píridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-metoximetil-pindin-2-il)-amida del ácido pipendin-1-sulfónico,
 (6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-amida del ácido pipendin-1-sulfónico,
 3-cloro-4-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 5fluoro-2-metil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-píridin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3,4-dicloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropil-metoximetil-pindin-2-il)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida,

N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida,
 (5-ciclopropil-metoximetil-piridin-2-il)-amida del ácido piperidin-1-sulfónico,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-5-fluoro-2-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-metoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[5-(4-Fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-3-
 trifluorometilbencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-benciloximetil)-6-metil-piridin-2-il]-2-
 metilbencenosulfonamida,
 N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-[6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
 5-fluoro-2-metil-N-[6-[(metil-propil-amino)-metil]-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico,
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-bencenosulfonamida,
 N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-5-metilbencenosulfonamida,
 (6-ciclopropil-piridin-2-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3,5-bis-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-2,5-dimetil-
 bencenosulfonamida,
 3-trifluorometil-N-[6-(4-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 N-[5-(2-fluoro-etoximetil)-6-metil-piridin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,

3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-difluoro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-difluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[6-(3-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
 N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-metoximetil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-pindin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pindin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-pindin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-

bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-5-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-5-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-
 bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-
 bencenosulfonamida,
 N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-5-metil-N-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-bencil-piridin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-[5-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-piridin-2-il]-
 bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,

2,4-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-[5-(2-quinolin-2-il-etil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-[5-(2-quinolin-2-il-etil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida, y
 3-cloro-2-metil-N-[5-(2-pindin-2-il-etil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida

12 Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionados de

3-Cloro-N-(6-etil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-propil-pindin-2-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico,
 3-cloro-2-metil-N-(6-propil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-(6-propil-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 (6-propil-pindin-2-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico,
 3-cloro-N-(6-isopropil-pindin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida,
 N-(6-isopropil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,5-difluoro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 2-[6-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-pindin-2-il]-N,N-dietyl-acetamida,
 3-cloro-N-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3,4-dicloro-N-(6-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-pindin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(5-metoximetil-6-metil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-(5-etoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3-trifluorometilbencenosulfonamida,
 3-cloro-N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
 (6-ciclopropil-pindin-2-il)-amida del ácido Naftalen-1-sulfónico,
 4-cloro-N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida,
 N-(6-ciclopropil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-(5-etoximetil-6-metil-pindin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,

N-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-2-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-6-metil-bencenosulfonamida,
 N-(5-ciclopropilmetoximetil-6-metil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-fluoro-benciloximetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
 N-(6-metoximetil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 3-trifluorometil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-[6-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(2-ciclopropil-etoximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(3-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[6-(4-cloro-benciloximetil)-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-bencil-piridin-2-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(6-metil-5-fenetil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-tiomorfolin-4-il-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piridin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piridin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-2-metil-N-(5-fenoxi-piridin-2-il)-bencenosulfonamida,

3-cloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-pindin-2-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-6-metil-N-(5-fenoxi-pindin-2-il)-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[5-(2-cloro-fenoxi)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida, y
 2,4-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenoxi)-pindin-2-il]-6-metil-bencenosulfonamida

13 Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende

a) la reacción de un compuesto de acuerdo con la formula



II

en la presencia de un compuesto de acuerdo con la formula



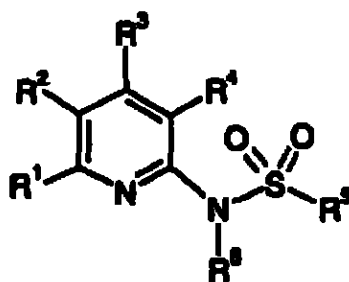
con el fin de obtener un compuesto de la formula



Ia

y opcionalmente

b) la reacción adicional en la presencia de un compuesto de la formula R⁶-X con el fin de obtener un compuesto de la formula



(I)

;

en donde R^1 a R^6 se definen como en la reivindicación 1 y X es Cl, Br o I

14 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo terapéuticamente inerte

1

177

TRADUCCION OFICIAL No 2007-03-28-217
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 22717

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

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

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

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

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

⊙ Werner Nerdhart, químico, ciudadano alemán
9 rue du Steinler
F-68220 Hagenthal le Bas, Francia

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

180

178

Alquilpiridinas como inhibidores 11-beta para la diabetes

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

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Señal</u>
22717 EP	04 10 2004	04104856 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, Kazakhstán, 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

181

179

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

Firmado en Basilea, Suiza

El 25 de noviembre de 2004

(firma ilegible)	Kurt Amrein
(firma ilegible)	Daniel Hunziker
(firma ilegible)	Bernd 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
Bernd Kuhn, químico
Alexander Mayweg, químico
Werner Neidhart, químico

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

182

188

Basilea, Suiza -9 Dic 2004

No 19'985

(firma ilegible)

Heidi Fischer

Sello Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Colombia

Caso 22717

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que el documento en el dorso llamado 'Traspaso' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza,

Basilea/Suiza, este día 27-07-2005 (día veintisiete de julio de dos mil cinco)

Sello notarial

Leg Prot 2005 No 210

(firma ilegible)

Notario Público

183

181

APOSTILLA

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

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

Certificado

- | | | | |
|---|---|----|----------------------------|
| 5 | en Basilea | 6 | el día 28 de julio de 2005 |
| 7 | por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad | | |
| 8 | No 7070/n'739 | | |
| 9 | Sello/Estampilla | 10 | Firma (ilegible) |
| | Sello de la Cancillería de la Ciudad de Basilea | | Heidi Fischer |

Handwritten notes and stamps on the right side of the certificate section.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 28 de marzo de 2007, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

Handwritten signature and official stamp of the translator, Anita Escobar de Tamayo.

184

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

837497

Antea Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2001 MAR 29 P 12 29

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D C

Assignment

I/WE, the undersigned

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

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

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

Alexander Mayweg, chemist, a German citizen
~~Hengstrasse 34~~ Martinsgasse 8, CH-4051 Basel, Switzerland
~~D-79599 Lornach, Germany~~

Werner Nodhart, 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.

Alkil-pyridines as 11-beta inhibitors for diabetes
~~Pyridines~~

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

Country	Filing date	Serial No.
22717 EP	04.10.2004	04104856.2

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)

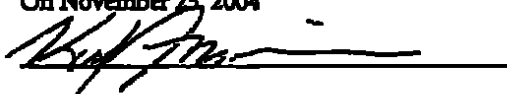
The present assignment is for, but is not limited to the following countries

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, 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

Signed at Basel, Switzerland

On November 25, 2004

 Kurt Amrein

<u>Daniel Hunziker</u>	Daniel Hunziker
<u>Bernd Kuhn</u>	Bernd Kuhn
<u>Alexander Mayweg</u>	Alexander Mayweg
<u>Werner Neidhart</u>	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

State Chancery of the
 Canton of Basle-City

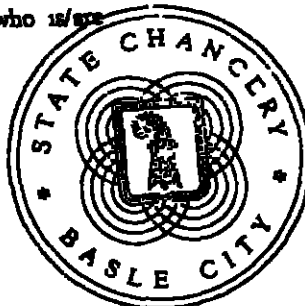
in the employ of F Hoffmann-La Roche AG, who is/are
 personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

No 19 '925 - 9 Dez. 2004

State Chancery of the
 Canton of Basle-City

Fischer
 -uch- 2004



Colombia

Case 22717

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the overleaf document
 entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basel/Switzerland, this 27-07-2005 (twenty-seventh day of July two thousand and five)



Leg. Prot. 2005 No. 210

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

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

- 1 Country Switzerland (Schweiz/Suisse)
- 2 Nature of document
- 3 Issued by
- 4 and certified by the seal of the

Certified **28. Juli 2005**



1 Basel (Basle)
 2 State Chancery of the Canton of Basel Stadt
 3 7070/m 739
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10 Signature

Fischer
 Held Fischer

+86

103

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-040337 -00000-0000

Fecha 2007-04-23 17:37:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE IYI Eve 379 FASENACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios 185

Comercio
INDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] ✓

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1 ✓
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1 ✓
- ♦ Descripción de la invención [X] ✓
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes [] x
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2 ✓

COMPLETA [X]

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 []

Caudam Nsiva C
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

184

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 187

2020
Bogotá D C ,

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

REFERENCIA	Radicación No	7 40337
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/010372
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	3501
	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,

06 AGO 2007

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

Ⓢ adpall