



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 362 884**

⑤① Int. Cl.:
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **05755629 .2**
⑨⑥ Fecha de presentación : **20.06.2005**
⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1763517**
⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **21.03.2007**

⑤④ Título: **Derivados de pirimidina como inhibidores de 11beta-HSD1.**

③⑩ Prioridad: **28.06.2004 EP 04102999**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.07.2011

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.07.2011

⑦③ Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

⑦② Inventor/es: **Amrein, Kurt;**
Hunziker, Daniel;
Kuhn, Bernd;
Mayweg, Alexander y
Neidhart, Werner

⑦④ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 362 884 T3

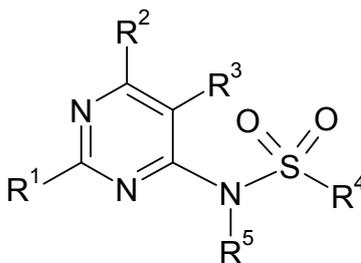
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina como inhibidores de 11BETA-HSD1

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

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



(I)

10 en la que

R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, amino o aminoalquilo;

R² es hidrógeno, alquilo o arilo;

R³ es hidrógeno, alquilo o arilo;

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

R⁵ es hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilalquilo o aminocarbonilalquilo;

20 y de la que están excluidas:

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

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

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

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

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

La enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1) interconvierte los glucocorticoides inactivos en activos, desempeñando un papel importante en la modulación local de la concentración de agonistas celulares y de este modo en la activación de receptores de corticosteroides en los tejidos diana. En un estudio reciente realizado por F. Hoffmann-La Roche se analizan las diferencias de expresión genética en personas delgadas y obesas, empleando la tecnología de ordenamiento genético con el fin de identificar los cambios específicos de expresión genética que puedan estar asociados con la resistencia a la insulina o a un metabolismo alterado. Este estudio pone de manifiesto que el mRNA de la 11beta-HSD1 está regulado hasta el doble en el tejido adiposo de individuos obesos. Además, la sobreexpresión de la 11beta-HSD1 en adipocitos de ratones conduce a la obesidad visceral y a un fenotipo similar al síndrome X (Masuzaki H. y col., Science, 7 de diciembre de 2001; 294(5549), 2166-70). Tomados en su conjunto, estos datos apoyan en gran manera el rol importante de la 11beta-HSD1 en la inducción de la obesidad y el desequilibrio de la homeostasis de glucosa y de los parámetros lípidos. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta enzima podría reducir los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de diabetes de tipo 2, normalizar los parámetros lípidos elevados y/o reducir el peso de los sujetos obesos.

50 La primera indicación farmacológica de que la inhibición de la 11beta-HSD1 en los hombres puede tener efectos beneficiosos se obtuvo utilizando la carbenoxolona, un fármaco anti-úlceras que inhibe tanto la 11beta-HSD1 como la enzima afín 11beta-HSD2. El tratamiento con carbenoxolona conduce a un incremento de la sensibilidad a la

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

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

15 La inhibición de la 11beta-HSD1 podría no solo reducir los síntomas típicos asociados al síndrome X/diabetes, sino también ser segura y no tener efectos secundarios importantes. Los estudios sobre el inhibidor inespecífico carbenoxolona ponen de manifiesto la importancia del desarrollo de inhibidores específicos de 11beta-HSD1. La inhibición de la enzima 11beta-HSD2 es mal tolerada y se traduce en un aumento de la presión sanguínea. A diferencia de ello, la inhibición de la 11beta-HSD1 debería tolerarse bien porque se ha encontrado que los ratones “knockout” 11beta-HSD1 están sanos y resisten la hiperglucemia provocada por la obesidad o el estrés (Kotelevtsev Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 23 de diciembre de 1997; 94(26), 14924-9). De forma similar, si se someten a inanición, estos ratones tienen una activación atenuada de enzimas hepáticas clave que intervienen en la gluconeogénesis. Además, estos ratones tienen mejores perfiles de lípidos y de lipoproteínas, lo cual sugiere que la inhibición de la HSD1 podría ser muy segura y eficaz. Los artículos recientes indican que los inhibidores de la 11beta-HSD1 podrían ser también beneficiosos para reducir la presión sanguínea alta (Masuzaki H. y col., J. Clin. Invest., julio de 2003; 112(1), 83-90; Rauz S. y col., Q. J. M., julio de 2003; 96(7), 481-90), mejorar el conocimiento (Sandeep, T.C. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 27 de abril de 2004; 101(17), 6734-9) o mejorar las deficiencias que conlleva la enfermedad de Alzheimer. Considerada en su conjunto, la inhibición de la 11beta-HSD1 podría ser una estrategia segura y eficaz para tratar los síntomas de la diabetes, la obesidad y otras enfermedades.

30 La EP 0 601 386, EP 0 379 806, WO 03/099773 y EP 0 633 259 citan derivados de piridina, la WO 01/90091 cita derivados de tiazol.

35 Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables son nuevos y tienen propiedades farmacológicas valiosas. Son en particular inhibidores de la 11b-HSD1 (T2D) y despliegan selectividad contra la enzima afín, la 11beta-HSD2. Por consiguiente, los compuestos que son inhibidores específicos de la 11beta-HSD1 (T2D) pueden utilizarse en una estrategia p.ej. para reducir los niveles de glucosa en la sangre y para normalizar los parámetros lípidos en pacientes diabéticos de tipo 2 modulando la concentración local del glucocorticoide activo, el cortisol, en el tejido diana (hígado, tejido adiposo).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 El término “aralquilo”, solo o en combinación, significa un grupo arilalquilo en el que los términos “arilo” y “alquilo” tienen los significados definidos anteriormente.

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

El término “amino”, solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes similares o diferentes de tipo alquilo o cicloalquilo o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino, etc., con preferencia amino primario, dimetilamino y dietilamino y en particular dimetilamino.

40 El término “halógeno”, solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo y con preferencia flúor, cloro o bromo.

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

50 El término “oxi”, solo o en combinación, significa el grupo -O-.

El término “nitro”, solo o en combinación, significa el grupo -NO₂.

El término “ciano”, solo o en combinación, significa el grupo -CN.

55 El término “sales farmacéuticamente aceptables” significa aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Estas sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, con preferencia el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico y la N-acetilcisteína. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o de una base orgánica sobre el ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas
65

de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina y resinas de poliimina. El compuesto de la fórmula I puede estar presente además en forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de los compuestos de la fórmula I son las sales clorhidrato.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es tiofenilo, morfolilo o tiomorfolilo, en los que tiofenilo, morfolilo y tiomorfolilo están opcionalmente sustituidos por uno o varios, con preferencia uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, ciano, trifluormetilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo.

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

1. 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
2. 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
3. N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida;
4. (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
5. (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
6. (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido quinolina-8-sulfónico;
7. N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
8. N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida;
9. N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida;

10. N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-5-metil-bencenosulfonamida;
11. 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida;
12. 5-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida;
13. 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-sulfonamida;
- 5 14. 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
15. N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida;
16. 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
17. 2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
18. (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 4,5-dicloro-tiofeno-2-sulfónico;
- 10 19. (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico;
20. 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
21. N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida;
22. N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida;
23. (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico;
- 15 24. N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluormetil-bencenosulfonamida;
25. (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido piperidina-1-sulfónico;
26. (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
27. (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
28. 2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 20 29. N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
30. N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-3,4-dicloro-bencenosulfonamida;
31. N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida;
32. (2-tert-butil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
33. N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida;
- 25 34. N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida;
35. 3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
36. 2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
37. 4-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
38. 3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- 30 39. (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
40. (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico;
41. 2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
42. 3,4-dicloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
43. 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- 35 44. 3-cloro-2-metil-N-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
45. (2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
46. 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida;
47. 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida;
48. 3-cloro-2-metil-N-(2-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida; y
- 40 49. 3-cloro-2-metil-N-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida.

Otros ejemplos de compuestos preferidos son:

50. 3-cloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
51. (2,5,6-trimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- 45 52. 4,5-dicloro-2-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
53. 2,4-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
54. 2-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
55. 4-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
56. 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 50 57. 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
58. 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-5-metil-bencenosulfonamida;
59. 2,5-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
60. (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico;
61. 2,4-dicloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
- 55 62. 4-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
63. N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
64. 3-cloro-N-(2-ciclopentil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
65. (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-fenil-tiofeno-2-sulfónico;
66. 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- 60 67. 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amino]-N,N-dimetil-acetamida;
68. N-bencil-3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
69. 3-cloro-N-ciclopropilmetil-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida y
70. 3-cloro-2-metil-N-(6-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida.

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

- 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida;
 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
 5 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 10 2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico;
 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 15 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico;
 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 20 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 25 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico;
 2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida; y
 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida.

30

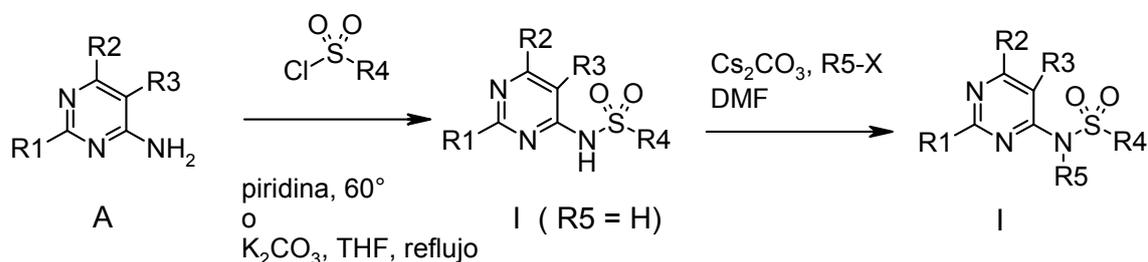
Los procesos para la obtención de los compuestos de la fórmula I son objeto de la invención.

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

35

En general, los compuestos de la fórmula I son fácilmente obtenibles por sulfonilación de las 4-amino-pirimidinas oportunamente sustituidas A con cloruro de sulfonilo en diversas condiciones, que los expertos en la materia ya conocen. Los ejemplos de tales condiciones son – tal como se indica en el esquema siguiente – p.ej. piridina a temperaturas elevadas o THF a la temperatura de reflujo en presencia de una base, por ejemplo el carbonato potásico, el carbonato sódico, el hidruro sódico, la trietil-amina o similares.

40



45

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

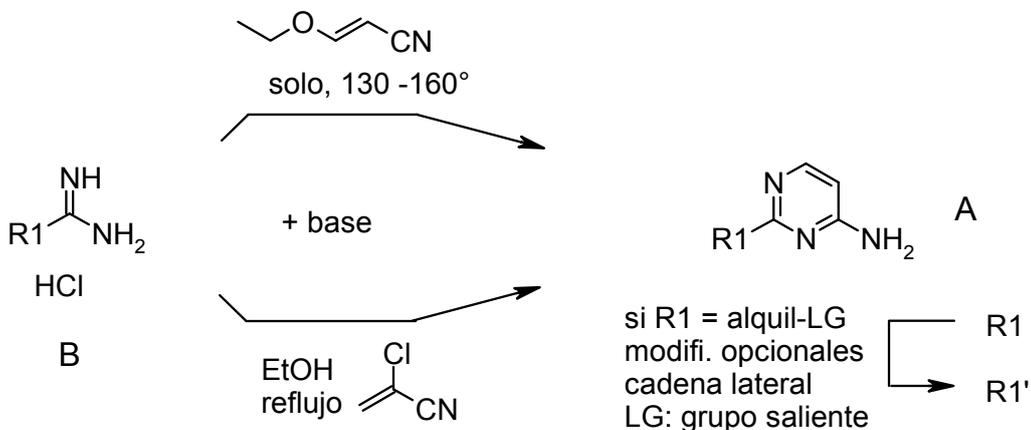
50

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

55

etóxido sódico, el carbonato potásico o similares, si las sales de amidina se han utilizado como materiales de partida – se tratan con un acrilonitrilo, por ejemplo el 2-cloro-acrilonitrilo o el 3-etoxi-acrilonitrilo en condiciones que ya se han descrito anteriormente (p.ej. en J. Heterocyclic Chem. 14, 1413-1414, 1977). Otros intentos alternativos de obtención de las 4-amino-pirimidinas apropiadamente sustituidas se encontrarán en la bibliografía técnica.

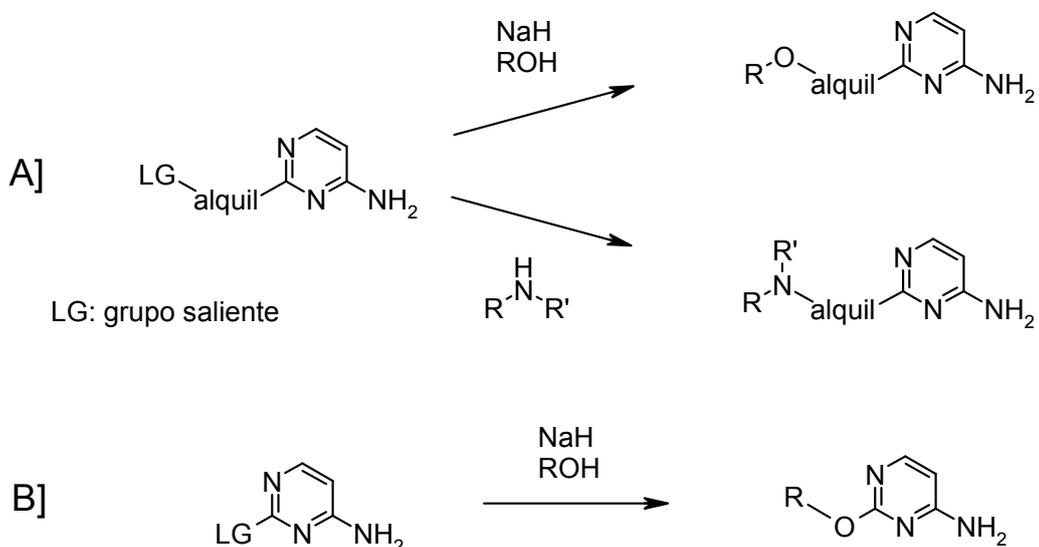
5



Pero en presencia de un producto intermedio A, una 4-amino-pirimidina oportunamente sustituida en la posición 2 de la cadena lateral, p.ej. en el caso de la presencia de un grupo saliente de tipo haluro en la cadena lateral, son también posibles modificaciones opcionales. Por ejemplo, el grupo saliente puede reemplazarse por tratamiento con un material de partida apropiado por a) alcoholes y una base para obtener éteres de arilo o de alquilo, o b) aminas para obtener derivados aminoalquilo, tal como se ilustra en el siguiente esquema A. Si el grupo saliente está unido directamente al núcleo de la pirimidina en la posición 2, entonces son posibles las reacciones con alcoholes de modo similar al indicado para las 2-hidroxi-4-aminopirimidinas O-sustituidas (esquema B).

10

15



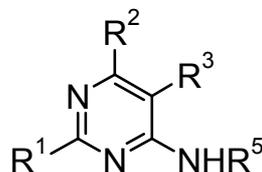
La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable puede efectuarse por tratamiento de tal compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo un ácido halohídrico, por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico,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

20

25

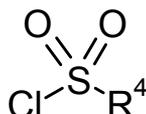
La conversión de los compuestos de la fórmula I en los ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo p.ej. por tratamiento de los grupos amino o hidroxilo idóneos de las moléculas con un ácido carboxílico, por ejemplo con ácido acético, con un agente de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCCI) para obtener el éster o la amida del ácido carboxílico.

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



A

en presencia de a compuesto de la fórmula



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

10

Los productos intermedios preferidos son:

2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina;
 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina;
 2-tert-butil-pirimidin-4-ilamina;
 15 2-etil-pirimidin-4-ilamina;
 2-ciclobutil-pirimidin-4-ilamina;
 2-metoximetil-pirimidin-4-ilamina;
 2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-ilamina;
 2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-ilamina;
 20 2-fenil-pirimidin-4-ilamina; y
 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina.

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

25

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

30

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

Es particularmente preferido el uso de un compuesto de la fórmula I ya descrita antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y la profilaxis de la diabetes de tipo II.

35

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

Procedimientos de ensayo

40

Expresión transitoria y purificación parcial:

Se clona el cDNA que codifica la proteína 11beta-HSD1 humana en el vector de expresión pcDNA3 (Stratagene). Se utiliza este constructo (para más detalles, véase Alex Odermatt y col.; J. Biol. Chem., 1999, vol. 274, número 40, 28762-28770) para la expresión transitoria de la proteína en las células HEK293 (número de ATCC: CRL-1573, descritas en Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977)) empleando la lipofectamina. 48 h después de la transfección se lavan las células dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo. A 1 volumen de suspensión celular en PBS se le añaden 2 volúmenes del tampón de lisis (50 mM Tris; pH 7,5; 1 mM EDTA; 100 mM NaCl) enfriado con hielo. Se lisan las células mediante homogeneización de Potter (20 veces). Se somete el material homogeneizado resultante a ultrasonidos en un aparato giratorio (salida: 10%; 2 x 30 seg.) y se clarifica con una centrifugación de baja velocidad (10 min x 9000 rpm; 4°C). Se recoge la fracción microsómica

50

mediante una centrifugación de alta velocidad (60 min x 110.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote resultante en tampón de almacenaje (20mM Tris, pH 7,5; 1 mM EDTA; 10% de glicerina) y se repite la centrifugación. Se recoge de nuevo el culote resultante, que contiene la fracción microsómica, en tampón de almacenaje y se divide en partes alícuotas que se guardan congeladas en nitrógeno líquido hasta el momento de su utilización.

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

Ensayo microsómico

- 15 Se incuban los microsomas aislados de las células HEK293 que expresan transitoriamente la 11beta-HSD1 humana (para más detalles, ver párrafos anteriores) en tampón de ensayo (100 mM NaCl; 1mM EDTA; 1mM EGTA; 1mM MgCl; 250 mM sucrosa; 20 mM Tris, pH 7,4; cortisona 50-200nM y NADPH 1mM) con diferentes concentraciones de las sustancias a ensayar. Después de una incubación a 37°C durante 60 min se interrumpe el ensayo por calentamiento a 80°C (5 min.) y por adición del inhibidor carbenoxolona (1 µM). Se determina la cantidad de cortisol producido en este ensayo utilizando un kit de detección de cortisol basado en el ELISA, que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.). Se caracterizan los inhibidores por sus valores IC₅₀, es decir, la concentración que consigue reducir al 50 % la producción del cortisol.

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

Ensayo celular

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

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

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

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

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

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas,

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

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

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

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

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

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

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

30 La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

35 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Se disuelve la 2-metil-pirimidin-4-ilamina (91 mg, Gabriel, Chem. Ber. 37, 3641, 1904) y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (179 mg) en piridina (5 ml) se mantiene la mezcla resultante en agitación entre 50 y 60 °C durante 48 horas. A continuación se concentra la mezcla con vacío y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la solución dos veces con una solución 1M de CuSO₄, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 90:10:0,5), obteniéndose el producto deseado, la 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida, en forma de polvo amarillo (22 mg). EM (ESI): 297,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 2:

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

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

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

55 Método alternativo de obtención del paso A]:

Se disuelve el clorhidrato de la ciclopropilcarbamidina (7,61 g) en etanol (125 ml) y se le añaden la trietilamina (19,35 ml) y el 2-cloro-acrilonitrilo (5,52 ml). Se mantiene la solución resultante, de color amarillo anaranjado, en ebullición a reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla y se guarda en el frigorífico durante una noche. Se separa el sólido por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (acetato de etilo/metanol 9:1), obteniéndose la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (4,2 g) en forma de sólido ligeramente marrón, que sigue estando contaminado por un componente no identificado, pero que se utiliza sin más purificación. RMN-H¹ (DMSO-d₆, solamente las señales del producto) δ: 7,88 (d, 1H), 6,64 (br s, 2H), 6,16 (d, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 4H).

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

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

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

Ejemplo 3:

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

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

Ejemplo 4:

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

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

Ejemplo 5:

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

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

Ejemplo 6:

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

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

Ejemplo 7:

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

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 2, pasos A] y B] partiendo de la 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilamina (0,1 g) y del cloruro de bencenosulfonilo (0,125 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (36 mg). EM (ESI⁻): 274,0 ([M-H]⁻).

Ejemplo 8:

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

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

Ejemplo 9:

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

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

Ejemplo 10:

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

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

Ejemplo 11:

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

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

Ejemplo 12:

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

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

Ejemplo 13:

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

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

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

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

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

Ejemplo 14:

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

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

Ejemplo 15:

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

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

25

Ejemplo 16:

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

- 30 Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo (0,284 g) en forma de polvo ligeramente amarillo (87 mg). EM (ESI⁻): 358,0 ([M-H]⁻).

Ejemplo 17:

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

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

Ejemplo 18:

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

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

Ejemplo 19:

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

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

50

Ejemplo 20:

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

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

Ejemplo 21:

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

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

Ejemplo 22:

N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

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

5

Ejemplo 23:

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

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

10

Ejemplo 24:

N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

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

15

Ejemplo 25:

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

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

20

Ejemplo 26:

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

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

30

Ejemplo 27:

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

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

35

40

Ejemplo 28:

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

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

45

50

Ejemplo 29:

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

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

55

Ejemplo 30:

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

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

60

Este material se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 13, paso A] partiendo del clorhidrato de la tert-butilcarbamidina (3,0 g) y del 3-etoxiacrilonitrilo (2,2 ml) en forma de espuma amarilla (2,28 g). EM (EI): 151,0 (M⁺), 136,0 ([M-CH₃]⁺).

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

10 **Ejemplo 31:**

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

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

15

Ejemplo 32:

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

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 30 partiendo de la 2-tert-butil-pirimidin-4-ilamina (0,15 g) y del cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (0,23 g) en forma de espuma ligeramente amarilla (141 mg).

20 EM (ESI): 340,1 ([M-H]⁺).

Ejemplo 33:

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

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

25

Ejemplo 34:

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

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

30

Ejemplo 35:

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

35

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

Se obtiene este producto intermedio con arreglo al método descrito en el ejemplo 2, paso A] mediante el método alternativo que parte del clorhidrato de la propionamidina (1,45 g, obtenida a partir de propionitrilo de modo similar al descrito en Synth. Commun. 12 (13), 989-993, 1982 y Tetrahedron Lett. 31 (14), 1969-1972, 1990) y del 2-cloro-acrilonitrilo (1,17 ml). Se obtiene la 2-etil-pirimidin-4-ilamina en forma de sólido ligeramente marrón (0,89 g): RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ: 7,96 (d, 1H), 6,68 (br s, 2H), 6,21 (s, 1H), 2,55 (q, 2H), 1,18 (t, 3H).

40

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

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

45

Ejemplo 36:

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

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

50

Ejemplo 37:

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

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

55

60

Ejemplo 38:

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

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

Se obtiene este producto intermedio con arreglo al método descrito en el ejemplo 2, paso A], partiendo del clorhidrato de la ciclobutanocarboxamida (0,3 g, obtenido a partir del ciclobutanocarbonitrilo por un método similar al descrito en Synth. Commun. 12 (13), 989-993, 1982 y Tetrahedron Lett. 31 (14), 1969-1972, 1990) y del 3-etoxiacrilonitrilo (0,3 g). Se obtiene la 2-ciclobutil-pirimidin-4-ilamina en forma de sólido ligeramente marrón (0,26 g):
 5 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ: 7,98 (d, 1H), 6,66 (br s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,35-3,37 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H).

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

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

Ejemplo 39:

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

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

Ejemplo 40:

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

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

Ejemplo 41:

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

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

Ejemplo 42:

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

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

35 Se obtiene la 2-metoximetil-pirimidin-4-ilamina (que se ha descrito en la bibliografía patentaria anterior en BE641253, 1964, Ciba Ltd.) con arreglo al método del ejemplo 2, paso A], mediante el método alternativo, partiendo del clorhidrato ya conocido de la 2-metoxi-acetamida (0,3 g, obtenido a partir del 2-metoxiacetonitrilo por un método similar al descrito en Synth. Commun. 12 (13), 989-993, 1982 y Tetrahedron Lett. 31 (14), 1969-1972, 1990) y del 2-cloro-acrilonitrilo (0,2 ml). Se obtiene la 2-metoximetil-pirimidin-4-ilamina en forma de sólido blanco mate (0,11 g):
 40 RMN-H¹ (CDCl₃) δ: 8,22 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,98 (br s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,50 (s, 3H). EM (ESI): 140,3 (MH⁺).

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

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

Ejemplo 43:

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

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

50 Se disuelve el hidroximetilciclopropano (0,17 g) en THF (2 ml) y se le añade a 0°C una dispersión de hidruro sódico (al 55% en aceite, 0,1 g). Se mantiene la mezcla en agitación durante 30 minutos y seguidamente se le añade por goteo una solución de la 2-clorometil-pirimidin-4-ilamina (0,2 g, solicitud de patente europea EP 61318 A2, 1982; solicitud de patente europea 60094 A2, 1982) en THF (7 ml). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 2
 55 horas, se enfría y se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (acetato de etilo/metanol 9:1), obteniéndose la 2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-ilamina en forma de sólido incoloro (54 mg). RMN-H¹ (CDCl₃) δ: 8,22 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,98 (br s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,46 (d, 2H), 1,21-1,12 (m, 1H), 0,59-0,53 (m, 2H), 0,27-0,24 (m, 2H). EM (ESI): 180,3 (MH⁺).

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

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

Ejemplo 44:

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

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

5 Siguiendo el procedimiento descrito en J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, 1996, 2925, se disuelve la 2-clorometil-pirimidin-4-ilamina (0,35 g, solicitud de patente europea EP 61318 A2, 1982; solicitud de patente europea 60094 A2, 1982) en etanol (10 ml) y se añaden la trietilamina (0,51 ml) y la morfina (0,21 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 48 horas y después se deja enfriar y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con una solución 3N de NaOH saturada con NaCl. Seguidamente se extrae de nuevo la capa acuosa 5 veces

10 con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Por cromatografía flash (acetato de etilo/metanol 8:2) se obtiene el producto deseado, la 2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-ilamina, en forma de sólido ligeramente marrón (0,23 g). RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ: 7,99 (d, 1H), 6,79 (br s, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,56-3,53 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H). EM (ESI): 194,9 (MH⁺).

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

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

20 **Ejemplo 45:**

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

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

25 **Ejemplo 46:**

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

Se disuelve la 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida (80 mg, ejemplo 2) en DMF (2 ml) a T.A. y en atmósfera de argón y se le añade el carbonato de cesio (121 mg). Pasados 20 minutos se añade por goteo el yoduro de metilo (46 mg, 0,02 ml) y se mantiene la mezcla resultante en agitación durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo saturada con NaCl y se extrae el producto con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose – después de secar con vacío - la 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida como producto principal (50 mg, aceite incoloro). EM (ESI): 338,1 (MH⁺).

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

40 **Ejemplo 47:**

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

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

Ejemplo 48:

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

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2-fenil-pirimidin-4-ilamina (134 mg, obtenida del modo descrito en el ejemplo 2, paso A] según la propuesta de Singh y Leshner, J. of Heterocyclic Chem. 14 (8), 1413-1414, 1977) y del cloruro de 2-cloro-3-metil-bencenosulfonilo (194 mg) en forma de sólido incoloro (60 mg). EM (ESI): 360,3 (MH⁺).

Ejemplo 49:

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

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

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

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

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

Ejemplo 50:

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

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 42, paso B], partiendo de la 2-metoximetil-pirimidin-4-ilamina (obtenida en el ejemplo 42, paso A], 50 mg) y del cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (97 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo (11 mg). EM (ESI⁺): 328,1 (MH⁺).

Ejemplo 51:

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

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

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

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

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

Ejemplo 52:

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

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

30 **Ejemplo 53:**

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

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

35

Ejemplo 54:

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

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

40

Ejemplo 55:

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

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

45

Ejemplo 56:

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

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

50

Ejemplo 57:

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

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

55

Ejemplo 58:

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

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 13 partiendo de la 2-isopropil-pirimidina-4-ilamina (200 mg) y del cloruro de 2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonilo (378 mg) en forma de polvo anaranjado (194 mg). EM (ESI⁻): 358,0 ((M-H)⁻).

60

Ejemplo 59:

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

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

Ejemplo 60:

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

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

Ejemplo 61:

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

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

Ejemplo 62:

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

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

Ejemplo 63:

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

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

Ejemplo 64:

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

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

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

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

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

Ejemplo 65:

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

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

Ejemplo 66:

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

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

55 Se disuelve el ciclopropilmetanol (724 mg) en DMF (4 ml) y se trata a 0 °C durante 30 minutos con hidruro sódico (401 mg, al 60% en aceite mineral). A continuación se añade por goteo una solución de 4-amino-2-cloro-pirimidina (260 mg, CAS 7461-50-9 o bien obtenida con arreglo a J. Am. Chem. Soc. 1930, 52, 1152-1157) en DMF (4 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se mantiene en agitación a 50 °C durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua y se satura con NaCl. A continuación se extrae la solución acuosa con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de acetato de etilo en heptano. Se obtiene el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo (169 mg). EM (EI): 166,2 (M+H⁺).

60

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

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

5 **Ejemplo 67:**

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

Se disuelve la 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (80 mg, ejemplo 14) en DMF (1 ml) y se trata con carbonato de cesio (113 mg). A esta mezcla se le añade la 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (37 mg) y se mantiene la suspensión resultante en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas y después a 80 °C durante 24 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 9/1/0,1 de DCM/MeOH/ NH₄OH. Se obtiene el producto deseado en forma de vidrio incoloro (28 mg). EM (ESI): 431,3 (MH⁺).

15 **Ejemplo 68:**

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

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

20 **Ejemplo 69:**

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

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

Ejemplo 70:

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

Este material se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 6-fenil-pirimidin-4-ilamina (97 mg, CAS 3435-29-8) y del cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (128 mg), obteniéndose el producto deseado en forma de espuma ligeramente amarilla (67 mg). EM (ESI): 358,0 ((M-H)).

Ejemplo A

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

Por tableta

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

Ejemplo B

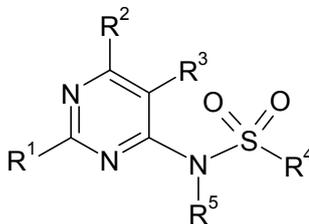
45 Puede utilizarse un compuesto de la fórmula I de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

Por cápsula

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



(I)

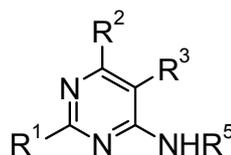
en la que

- 5 R¹ es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, isopropilo, tert.butilo, metoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-metil-tiazolilo, morfolinilmetilo o fenilo;
 R² es hidrógeno, alquilo o arilo;
 R³ es hidrógeno, alquilo o arilo;
 R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo o tiomorfolilo, en los que fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo,
 10 piperidilo, morfolilo y tiomorfolilo están opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, ciano, trifluorometilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo;
 R⁵ es hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilalquilo o aminocarbonilalquilo;
 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 15 y de la están excluidas:
 la N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida;
 la 2-cloro-N-(2-metil-4-pirimidinil)-p-toluenosulfonamida;
 la N-(2-(dimetilamino)-6-metil-5-propil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida;
 la 2, 4, 5-tricloro-N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida y
 20 la 4-cloro-N-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida.
2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R² es hidrógeno.
3. Compuestos según según la reivindicación 1,, en los que R² es metilo.
- 25 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R³ es hidrógeno.
5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R⁵ es hidrógeno.
- 30 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R⁵ es metilo.
7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo o piperidilo, en los que fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluorometilo, arilo, oxazolilo y piridinilo.
- 35 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R⁴ es fenilo sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, trifluorometilo, fenilo y oxazolilo.
- 40 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R⁴ es fenilo, naftilo, quinolilo o piperidilo.
10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R⁴ es tiofenilo, morfolilo o tiomorfolilo, en los que tiofenilo, morfolilo y tiomorfolilo están opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, ciano, trifluorometilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo.
- 45 11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 elegidos entre:
- 50 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida;
 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;

- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido quinolina-8-sulfónico;
 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida;
 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida;
 5 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-5-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida;
 5-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida;
 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-sulfonamida;
 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 10 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 4,5-dicloro-tiofeno-2-sulfónico;
 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico;
 15 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico;
 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 20 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido piperidina-1-sulfónico;
 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
 25 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-3,4-dicloro-bencenosulfonamida;
 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida;
 (2-tert-butil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida;
 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida;
 30 3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
 35 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico;
 2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 3,4-dicloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 40 (2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida;
 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida;
 3-cloro-2-metil-N-(2-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida; y
 3-cloro-2-metil-N-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida.
 45
12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, elegidos entre:
- 3-cloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 (2,5,6-trimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
 4,5-dicloro-2-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 50 2,4-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 2-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 55 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-5-metil-bencenosulfonamida;
 2,5-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico;
 2,4-dicloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
 60 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
 3-cloro-N-(2-ciclopentil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-fenil-tiofeno-2-sulfónico;
 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amino]-N,N-dimetil-acetamida;
 65 N-bencil-3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;

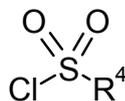
3-cloro-N-ciclopropilmetil-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida y
3-cloro-2-metil-N-(6-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 elegido entre:
- 5 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida;
(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 10 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 15 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico;
3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico;
- 20 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida;
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
- 25 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida;
3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- 30 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico;
2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida; y
3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida.
- 35 14. Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



A

en presencia de un compuesto de la fórmula



- 40 en las que de R¹ a R⁵ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
- 45 16. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y un excipiente terapéuticamente inerte.
17. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes, obesidad, desórdenes de comida y dislipidemia.
- 50 18. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la profilaxis de la diabetes de tipo II.