



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 103**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05802290 .6**
96 Fecha de presentación : **11.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1833821**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **Sulfamidas como antagonistas del receptor de endotelina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.**

30 Prioridad: **11.11.2004 PCT/EP2004/012774**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2011

73 Titular/es: **Actelion Pharmaceuticals Ltd.**
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es: **Boss, Christoph;**
Fischli, Walter;
Weller, Thomas;
Clozel, Martine y
Bolli, Martin

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 103 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

Sulfamidas como antagonistas del receptor de endotelina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

La presente invención se refiere a nuevas pirimidin-sulfamidas de fórmula general I y a su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también concierne aspectos relacionados, que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de fórmula general I, y específicamente su uso como antagonistas del receptor de endotelina.

Las endotelinas (ET-1, ET-2, y ET-3) son péptidos de 21 aminoácidos producidas y activas en prácticamente todos los tejidos (Yanagisawa M et al.: Nature (1988) 332:411). Las endotelinas son potentes vaso-constrictores e importantes mediadores de las funciones cardíaca, renal, endocrina e inmune (McMillen MA et al.: J Am Coll Surg (1995) 180:621). También participan en la bronco-constricción y regulan la liberación de neurotransmisores, la activación de las células inflamatorias, fibrosis, proliferación celular y diferenciación celular (Rubanyi GM et al.: Pharmacol Rev (1994) 46:328).

En mamíferos se han clonado y caracterizado dos receptores de endotelina (ET_A, ET_B) (Arai H et al.: Nature (1990) 348:730; Sakurai T et al.: Nature (1990) 348:732). El receptor ET_A está caracterizado por su afinidad más alta por ET-1 y ET-2 que por ET-3. Es predominante en las células de los músculos lisos vasculares y media las respuestas de vaso-constricción y las respuestas proliferativas (Ohlstein EH et al.: Drug Dev Res (1993) 29:108). En contraste, el receptor ET_B tiene una afinidad equivalente por los tres isopéptidos de endotelina y se une a la forma lineal de endotelina, tetra-ala-endotelina, y a sarafotoxina S6C (Ogawa Y et al.: BBRC (1991) 178:248). Este receptor está localizado en el endotelio vascular y en los músculos lisos, y es particularmente abundante en los pulmones y cerebro. El receptor ET_B de las células del endotelio media las respuestas vasodilatadoras transientes frente a ET-1 y a ET-3 mediante la liberación de óxido nítrico y/o prostaciclina mientras que el receptor ET_B de las células de los músculos lisos ejerce acciones de vaso-constricción (Sumner MJ et al.: Brit J Pharmacol (1992) 107:858). Los receptores ET_A y ET_B son muy similares en estructura y pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados proteína G.

Debido a sus niveles incrementados en el plasma y en los tejidos, se ha sugerido un rol patofisiológico para ET-1 en diversos estados de enfermedad tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, sepsis, aterosclerosis, infarto agudo de miocardio, fallo cardíaco congestivo, fallo renal, migraña y asma. Como consecuencia, se han estudiado extensivamente los antagonistas de receptores de endotelina como potenciales agentes terapéuticos. Los antagonistas de receptores de endotelina han demostrado eficacia pre-clínica y/o clínica en diversas enfermedades, tales como vasoespasmo cerebral tras hemorragia subaracnoidea, fallo cardíaco, hipertensión pulmonar y sistémica, inflamación neurogénica, fallo renal e infarto de miocardio.

Hoy en día, sólo se comercializa un antagonista de receptor de endotelina (TracleerTM) y son numerosos los que se encuentran en ensayo clínico. Sin embargo, algunas de estas moléculas poseen diversas debilidades tales como una síntesis compleja, baja solubilidad, alto peso molecular, farmacocinética pobre, o problemas de seguridad (por ejemplo, aumento en las enzimas del hígado). Además, se desconoce la contribución de la unión diferenciada a los receptores ET_A / ET_B sobre el resultado clínico. Por lo tanto, es obligatorio el ajuste de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas y del perfil de selectividad por cada antagonista para una indicación clínica determinada. En solicitudes de patente previas los inventores han divulgado antagonistas de receptores de endotelina con una estructura central de pirimidina que contiene una unidad sulfamida [WO 02/0533557 A1; WO 04/050640]. Los inventores han descubierto una nueva clase de pirimidinas substituidas de la estructura que se indica más adelante y los inventores han encontrado que permiten el ajuste necesario que se describe anteriormente. En particular, los compuestos de la presente invención presentan una mayor solubilidad en agua en un rango de pH más amplio cuando se las compara con los compuestos divulgados en WO 02/0533557 A1 y en WO 04/050640.

La actividad inhibitoria de los compuestos de fórmula general I sobre los receptores de endotelina puede ser demostrada empleando los procedimientos de ensayo que se describen más adelante en este texto:

Para la evaluación de la potencia y eficacia de los compuestos de fórmula general I se emplean los siguientes ensayos:

1) Inhibición de la unión de endotelina a membranas de células CHO que portan receptores ET humanos:

Para los estudios de competencia de unión, se emplean membranas de célula CHO que expresan receptores ET_A o ET_B humano recombinante. Se preparan membranas microsomales de células CHO recombinantes y el ensayo de unión se lleva a cabo según se ha descrito previamente (Breu V., et al., FEBS Lett 1993; 334:210).

El ensayo se lleva a cabo en 200 uL de tampón Tris/HCl 50 mM, a pH 7,4, incluyendo MnCl₂ 25 mM, EDTA 1 mM y BSA al 0,5% (peso/volumen) en placas de microtitulación de polipropileno. Las membranas que contienen 0,5 ug de proteína se incuban por 2 horas a 20 °C con [¹²⁵I]ET-1 8 pM (4000 cpm) y concentraciones crecientes de

antagonistas no marcados. Se estiman la unión máxima y mínima en muestras con y sin ET-1 100 nM, respectivamente. Después de 2 horas, las membranas se filtran en placas de filtración que contienen filtros GF/C (Unifilterplates de Canberra Packard S.A. Zurich, Suiza). A cada pocillo, se agregan 50 uL de cóctel de centelleo (MicroScint 20, Canberra Packard S.A. Zurich, Suiza) y se cuentan las placas de filtración en un contador de microplacas (TopCount, Canberra Packard S.A. Zurich, Suiza).

Todos los compuestos de ensayo fueron disueltos, diluidos y agregados en DMSO. El ensayo se lleva a cabo en presencia de DMSO 2,5%, que se encuentra que no interfiere con la unión de manera significativa. Se calcula el valor IC_{50} como la concentración de antagonista que inhibe un 50% de la unión específica de ET-1. Para los compuestos de referencia, se determinaron los siguientes valores IC_{50} : Células ET_A : 0,075 nM (n=8) para ET-1 y 118 nM (n=8) para ET-3; células ET_B : 0,067 nM (n=8) para ET-1 y 0,092 nM (n=3) para ET-3.

Los valores IC_{50} que se obtienen con los compuestos de fórmula general I se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Compuestos de ejemplo	IC_{50} [nM]	
	ET_A	ET_B
Ejemplo 1	0,603	322
Ejemplo 2	0,656	330

2) Inhibición de contracciones inducidas por endotelina en anillos aislados de aorta de rata (receptores ET_A) y en anillos de tráquea de rata (receptores ET_B):

La potencia inhibitoria funcional de los antagonistas de endotelina se evaluó por su inhibición de la contracción inducida por endotelina-1 en anillos de aorta de rata (receptores ET_A) y de la contracción inducida por sarafotoxina S6c en anillos de tráquea de rata (receptores ET_B). Se anestesian ratas Wistar adultas y se sangran. Se escinde la aorta torácica o la tráquea, se disecciona y se corta en anillos de 3-5 mm. Se retira el endotelio/epitelio mediante frotado suave de la superficie íntima. Cada anillo se suspende en un baño para órganos aislado de 10 mL lleno con solución de Krebs-Henseleit (en mM; NaCl 115, KCl 4,7, $MgSO_4$ 1,2, KH_2PO_4 1,5, $NaHCO_3$ 25, $CaCl_2$ 2,5, glucosa 10) se mantiene a 37 °C y se inyecta gas con 95% O_2 y 5% CO_2 . Los anillos se conectan a transductores de fuerza y se registra la tensión isométrica (EMKA Technologies SA, París, Francia). Los anillos se fuerzan a una tensión resistente de 3 g (aorta) o 2 g (tráquea). Se agregan dosis acumulativas de ET-1 (aorta) o sarafotoxina S6c (tráquea) después de una incubación de 10 minutos con el compuesto de ensayo o su vehículo. La potencia inhibitoria funcional del compuesto de ensayo se evalúa mediante el cálculo de la relación de concentración, es decir, el desplazamiento a la derecha del EC_{50} inducido por las diferentes concentraciones del compuesto de ensayo. EC_{50} es la concentración de endotelina que se necesita para obtener una contracción igual a un medio de la contracción máxima, pA_2 es el logaritmo negativo de la concentración de antagonista que induce un desplazamiento de dos veces en el valor EC_{50} .

Los valores pA_2 que se obtienen con los compuestos de fórmula I se presentan en la tabla 2.

Tabla 2

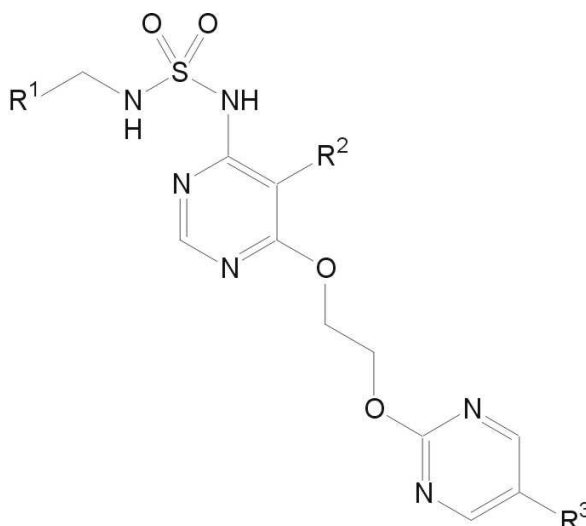
Compuestos de ejemplo	valor pA_2	
	Aorta	Tráquea
Ejemplo 1	7,0	5,5
Ejemplo 2	8,2	6,1

Debido a su capacidad de inhibir la unión de endotelina, los compuestos descritos pueden ser empleados en el tratamiento de enfermedades que están asociadas con un incremento en la vasoconstricción, proliferación o inflamación debidas a endotelina. Son ejemplos de tales enfermedades la hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y de miocardio, fallo renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, úlcera digital e hipertensión portal. También pueden ser empleados en el tratamiento o en la prevención de aterosclerosis, restenosis posterior a una angioplastia de balón o de endoprótesis vascular, inflamación, úlcera estomacal y duodenal, cáncer, melanoma, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de la audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, septicemia Gram negativa, shock, anemia de las células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal,

glaucoma, enfermedades de los tejidos conectivos, terapia y profilaxis de las complicaciones diabéticas, complicaciones de la cirugía vascular o cardíaca o posterior al trasplante de órganos, complicaciones del tratamiento con ciclosporina, dolor, hiperlipidemia así como otras enfermedades hoy conocidas como relacionadas con endotelina.

- 5 Los compuestos pueden ser administrados de manera oral, rectal, parenteral, por ejemplo mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdermal, o de manera sublingual o como una preparación oftalmológica, o pueden ser administrados como un aerosol. Son ejemplos de aplicación las cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones administradas de manera oral, los supositorios, las inyecciones, las gotas para los ojos, los ungüentos, o los aerosoles/nebulizadores.
- 10 Las aplicaciones preferidas son las administraciones intravenosa, intramuscular u oral, así como las gotas para los ojos. La dosificación depende del tipo específico de ingrediente activo, la edad y los requerimientos del paciente y del tipo de aplicación. De manera general, se consideran dosis de 0,1 a 50 mg / kg de peso corporal por día. Las preparaciones con compuestos pueden contener excipientes inertes así como también farmacodinámicamente activos. Por ejemplo, los comprimidos o gránulos podrían contener diversos agentes aglomerantes, excipientes de relleno, sustancias portadoras o diluyentes.
- 15

La presente invención se refiere a pirimidin-sulfamidas de **fórmula general I**,



Fórmula general I

en la que,

- 20 **R¹** representa -CH(OH)-CH₃, -CH₂-CH₂OH, -CH₂COOH, -CH₂-CH₂-CH₂OH, -CH₂-CH₂-COOH;
- R²** representa 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenoxilo, 3-metoxifenoxilo, 2-cloro-5-metoxifenoxilo;
- R³** representa bromo o cloro;

- 25 y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- La expresión sales farmacéuticamente aceptables abarca tanto las sales con ácidos inorgánicos como con ácidos orgánicos como ácidos halohídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares, o, en el caso de que el compuesto de fórmula I sea de naturaleza ácido, con una base inorgánica como una base alcalina o alcalinotérrica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio o similares.
- 30

- Los compuestos de fórmula general I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, y pueden ser preparados en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, y racematos. La presente invención abarca todas estas formas. Las mezclas pueden ser separadas en una manera conocida per se, por ejemplo, mediante cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, HPLC, o cristalización.
- 35

Debido a su capacidad de inhibir la unión de endotelina, los compuestos descritos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados para el tratamiento de enfermedades que están asociadas

con un incremento en la vasoconstricción, la proliferación o inflamación causadas por endotelina. Son ejemplos de tales enfermedades la hipertensión, las enfermedades coronarias, insuficiencia coronaria, isquemia renal y de miocardio, fallo renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud hipertensión portal, e hipertensión pulmonar. También pueden ser empleados para el tratamiento o la prevención de aterosclerosis, restenosis posterior a una angioplastia de balón o de endoprótesis vascular, inflamación, úlcera estomacal y duodenal, cáncer, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de la audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, septicemia Gram negativa, shock, anemia de las células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, terapia y profilaxis de complicaciones diabéticas, complicaciones de cirugía vascular o cardíaca, o posterior al trasplante de órganos, complicaciones del tratamiento con ciclosporina, dolor, hiperlipidemia, así como otras enfermedades hoy conocidas como relacionadas con endotelina.

Estas composiciones pueden ser administradas de manera entérica u oral, por ejemplo, como comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina, emulsiones, soluciones o suspensiones, de manera nasal como con aerosoles o de manera rectal en la forma de supositorios. Estos compuestos también pueden ser administrados de manera intramuscular, parenteral o intravenosa, por ejemplo, en la forma de soluciones inyectables.

Estas composiciones farmacéuticas pueden contener los compuestos de fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con excipientes orgánicos o inorgánicos que son comunes en la industria farmacéutica tales como lactosa, maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico, o sales de estos materiales.

Para las cápsulas de gelatina, se pueden emplear aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos o semi-líquidos. Para la preparación de soluciones y jarabes, se puede emplear por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, glucosa. Los inyectables pueden ser preparados mediante el uso de, por ejemplo, agua, polioles, alcoholes, glicerina, aceites vegetales, lecitina, o liposomas. Los supositorios pueden ser preparados mediante el uso de aceites hidrogenados, ceras, ácidos grasos (grasas), polioles líquidos o semi-líquidos.

Las composiciones pueden contener, de manera adicional, conservantes, sustancias que mejoran la estabilidad, sustancias que mejoran o que regulan la viscosidad, sustancias que mejoran la solubilidad, edulcorantes, colorantes, compuestos que mejoran el gusto, sales para modificar la presión osmótica, tampones o antioxidantes.

Los compuestos de fórmula general I también pueden ser empleados en combinación con una o más sustancias terapéuticamente útiles, por ejemplo, α - y β -bloqueadores tales como fentolamina, fenoxibenzamina, atenolol, propanolol, timolol, metoprolol, carteolol y similares; vasodilatadores como hidralazina, minoxidil, diazoxida, o flosequinan; antagonistas de calcio tales como diltiazem, nifedipina, nimodipina, verapamil o nifedipina; inhibidores ACE tales como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril y similares; activadores de canal de potasio tales como pinacidil; antagonistas de receptor II de angiotensina tales como losartan, valsartan, irbesartan y similares; diuréticos como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetolamida, bumetanida, furosemida, metolazona o clortalidona; simpatolíticos tales como metildopa, clonidina, guanabenz, o reserpina; derivados de prostaciclina tales como flolan; sustancias anticolinérgicas y otros agentes terapéuticos que sirven para tratar la presión sanguínea alta o cualquier desorden cardíaco.

La dosis puede variar entre amplios límites, pero debe ser adaptada a la situación específica. En general, la dosificación administrada de manera diaria en forma oral se debe encontrar entre alrededor de 1 mg y alrededor de 1 g, preferentemente entre alrededor de 3 mg y alrededor de 500 mg, especialmente, se prefiere que esté entre alrededor de 5 mg y 300 mg, por adulto, con un peso corporal de alrededor de 70 kg. Preferentemente, la dosis debe ser administrada en 1 a 3 dosis por día que sean de idéntico peso. Como es usual, los niños deben recibir dosis menores adaptadas a su peso corporal y edad.

En una realización preferida de la invención, R^1 representa $-CH_2-CH_2OH$ y R^2 y R^3 son tal como se define en la fórmula general (I) anterior;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida de la invención, R^1 representa $-CH_2-COOH$ y R^2 y R^3 son tal como se define en la fórmula general (I) anterior;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida adicional de la invención, R^2 representa 4-bromofenilo, y R^1 y R^3 son tal como se define en la fórmula general (I) anterior;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida de la invención, R^3 representa bromo, y R^1 y R^2 son tal como se define en la fórmula

general (I) anterior;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización particularmente preferida de la invención, R^1 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, R^2 representa fenilo, sustituido en la posición 4 por un halógeno, y R^3 es tal como se define en la fórmula general (I) anterior;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 En una realización particularmente preferida adicional de la invención, R^1 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, R^2 representa 4-bromofenilo, y R^3 es tal como se define en la fórmula general (I) anterior;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra presentación particularmente preferida de la invención, R^1 representa $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, R^2 representa 4-bromofenilo, y R^3 es tal como se define en la fórmula general (I) anterior;

- 15 y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son compuestos particularmente preferidos:

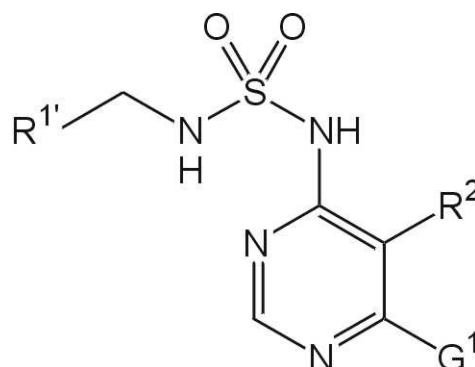
{5-(4-bromofenil)-6-[2-(5-bromopirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-amida de ácido 3-hidroxiopropilsulfámico,

- 20 {5-(4-bromofenil)-6[2(5-bromopirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-amida de ácido 2-hidroxicarboniletilsulfámico.

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se esquematiza más adelante. Por razones de simplicidad y claridad, en algunos casos sólo se describe parte de las posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de fórmula general (I).

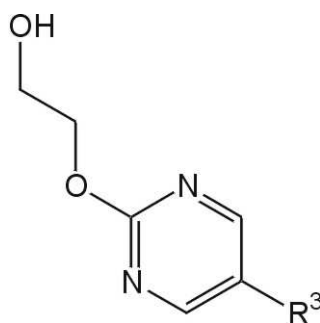
Posibilidad A:

- 25 Los compuestos deseados de fórmula general I pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula 1:



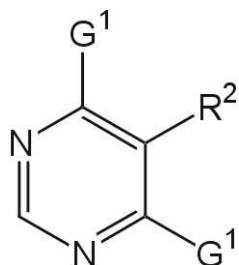
fórmula 1

en la que G1 es un residuo reactivo, preferentemente un átomo de cloro, con un compuesto de fórmula 2,

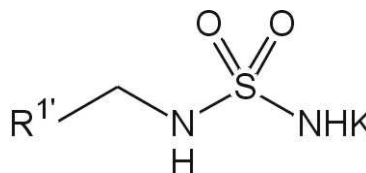


fórmula 2

5 en la que R^3 es tal como se define en la fórmula general (I) anterior, o una de sus sales. En la fórmula 1, el símbolo R^1 puede ser tal como se define R^1 en la fórmula general (I), o preferentemente representa un precursor adecuadamente protegido del residuo R^1 . En este último caso, se requiere una desprotección como última etapa para producir los compuestos de fórmula general (I). R^2 es como se define en la fórmula general (I).



fórmula 3

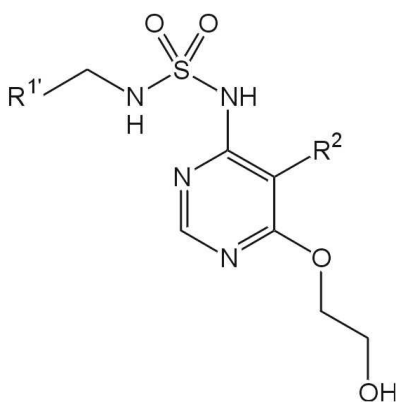


fórmula 4

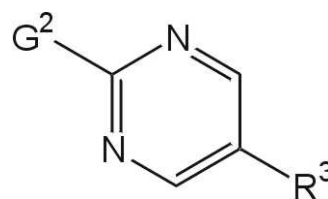
10 Los compuestos de fórmula 1 pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 4 en presencia o en ausencia de una base adicional en disolventes tales como DMF, DMSO, THF o sus mezclas. La preparación de los compuestos de fórmula 3 puede seguir procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, W. Neidhart, V. Breu, D. Burri, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, M. Müller, H. P. Wessel, H. Ramuz; *Chimia*, 1996, 50, 519 – 524 y las referencias que allí se citan; W. Neidhart, V. Breu, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, U. Klinkhammer, T. Giller, H. Ramuz; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7, 2223 – 2228. R. A. Nugent, S. T. Schlachter, M. J. Murphy, G. J. Cleek, T. J. Poel, D. G. Whishka, D. R. Graber, Y. Yagi, B. J. Keiser, R. A. Olmsted, L. A. Kopta, S. M. Swaney, S. M. Poppe, J. Morris, W. G. Tarpley, R. C. Thomas; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 3793 – 3803.). La
15 preparación de los compuestos de fórmula 4 se esquematiza a continuación.

Posibilidad B:

Los compuestos de fórmula general (I) también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula 5



fórmula 5



fórmula 6

20 con un compuesto de fórmula 6, en la que G^2 es un residuo reactivo, tal como un átomo halógeno, un grupo metanosulfonilo, etc., y R^3 es tal como se define en la fórmula general (I). En la fórmula 5, el símbolo R^1 puede ser

como se define R^1 en la fórmula general (I), o preferentemente representa un precursor adecuadamente protegido del residuo R^1 . Como en la posibilidad A, se requiere después una última etapa de desprotección para producir los compuestos de fórmula general (I). Los compuestos de fórmula 6 se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, D: G. Crosby, R. V. Berthold; J. Am. Chem. Soc. 1960, 25, 1916; D. J. Brown, J. M. Lyall; Aus. J. Chem. 1964, 17, 803; L. A. Paquette, W. C. Farley; J. Org. Chem. 1967, 32, 2725; patente de los Estados Unidos número 4.233.294). Los compuestos de fórmula 5 se preparan mediante la reacción de un compuesto de fórmula 1 con etilen glicol, o con un precursor adecuado mono-protegido del mismo, en presencia o en ausencia de una base tal como **terc-butilato** de potasio, NaH, en presencia o en ausencia de un disolvente adicional como 1,2-dimetoxietano, DMSO, DMF, THF, etc., a temperatura entre temperatura ambiente y 110 °C.

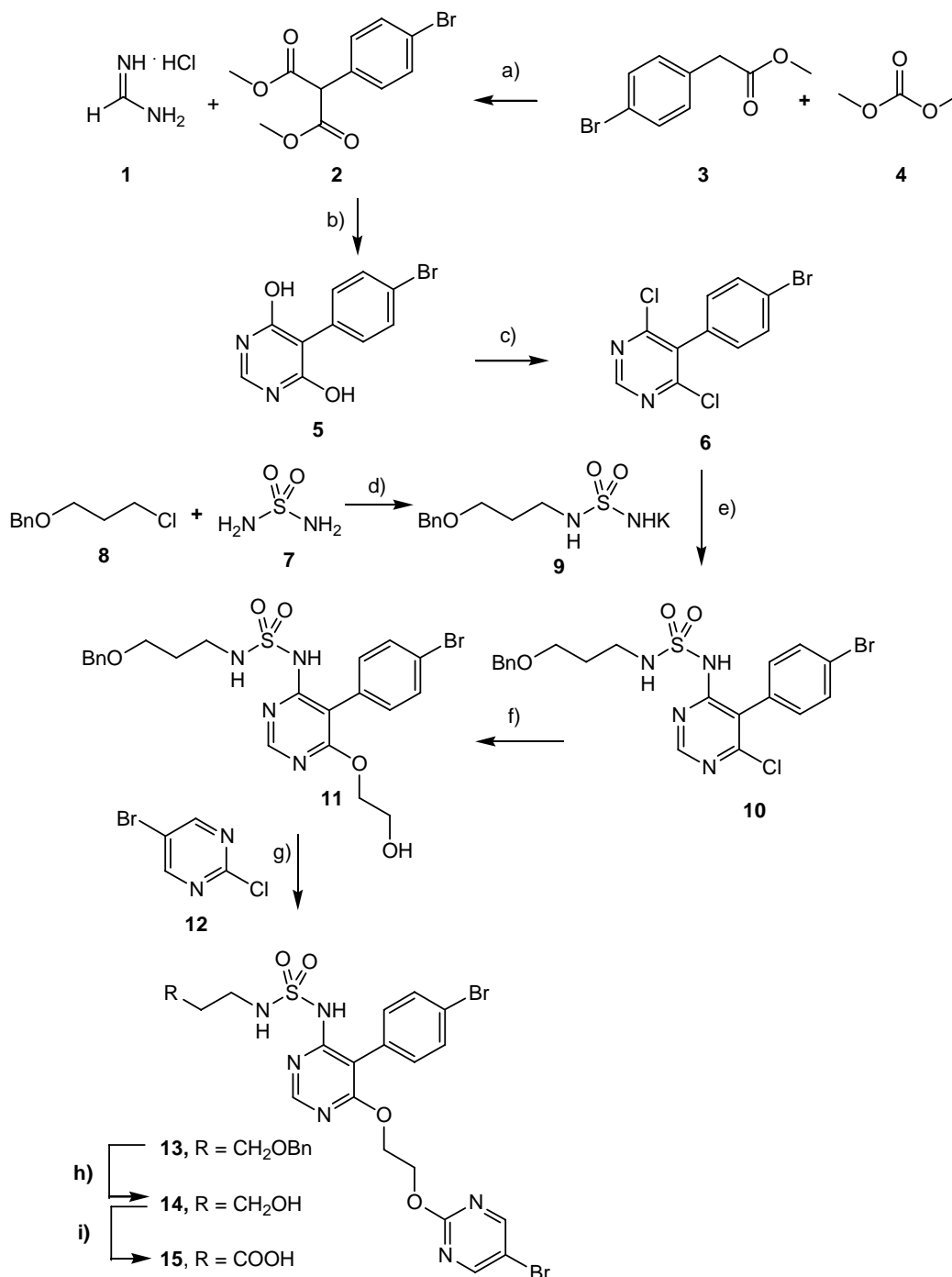
La ruta de síntesis para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) también se ilustra con mayor detalle en el esquema 1, en el cual se compila la síntesis de los ejemplos 1 y 2 de la presente invención. Se pueden preparar otros ejemplos mediante la misma ruta de síntesis, adaptando los sustituyentes y las condiciones de reacción.

La numeración siguiente de los compuestos y derivados se refiere exclusivamente al esquema 1:

El éster malónico 2-substituido **2** se prepara mediante la reacción de 4-bromofenilacetato de metilo **3** con dimetilcarbonato **4** en presencia de NaH en THF. El derivado de éster malónico **2** se disuelve en metanol, se agrega metilato de sodio, y se mantiene la agitación durante alrededor de 30 minutos seguida de la adición de un clorhidrato de formamidina **1**. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante otras 8 horas. Después de que se acidifica, se puede aislar la 4,6-dihidroxipirimidina **5** con un rendimiento de bueno a excelente. Los compuestos **5** o la forma tautomérica de los mismos se transforman a continuación en el derivado dicloro **6** con oxiclورو de fósforo en presencia de N,N-dimetilanilina a temperaturas elevadas (60–120 °C) con rendimientos del 60 al 80%. El dicloruro **6** se hace reaccionar con un exceso de sal potásica de sulfamida **9** en DMSO a temperatura ambiente o a 40 a 60 °C para producir la monocloropirimidina **10** con un rendimiento del 83 al 93%, tanto después de la recristalización como de la cromatografía. El bloque básico sulfamida **9** se prepara mediante la reacción de la sulfamida **7** en presencia de 1 equivalente de NaH con 3-benciloxi-1-cloropropano en DMF a 50 – 60 °C seguido de tratamiento con **terc-butilato** de potasio. Después, el derivado pirimidina **10** se hace reaccionar con etilen glicol en presencia de una base como **terc-butilato** de potasio, hidruro de sodio o sodio a 80 – 110 °C durante 16 a **48** horas para producir un compuesto **11** con un alto rendimiento. El alcohol **11** es entonces transformado en un compuesto **13** mediante reacción con la 2-cloro-5-bromopirimidina **12** en THF tanto a temperatura ambiente como hasta 60 °C con rendimientos de 82 – 92%. La eliminación del grupo protector de bencilo en **13** se lleva a cabo mediante tratamiento con BBr_3 en diclorometano. Esto produce el alcohol deseado **14** con un rendimiento excelente (90%). El alcohol **14** es fácilmente oxidado al ácido correspondiente **15** mediante tratamiento con reactivo de Jones en acetona.

35

Esquema 1: Síntesis de los ejemplos 1 (14) y 2 (15)

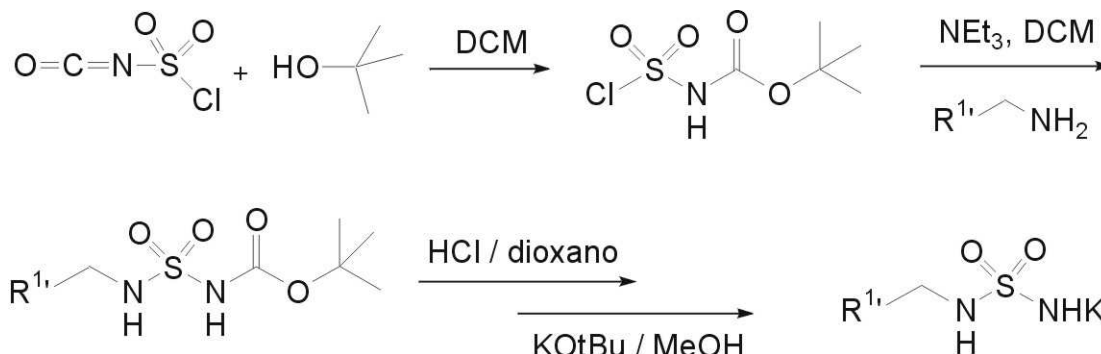


- a) NaH, THF; temperatura ambiente b) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente; c) POCl₃, N, N-dimetilanilina, 70–130 °C; d) NaH, DMF, 50 °C; e) (9), DMSO, temperatura ambiente; f) terc-butilato de potasio, etilen glicol, 80–100 °C; g) NaH, THF, 10, 60 °C; h) BBr₃, DMC, 0 °C a temperatura ambiente; i) reactivo de Jones (CrO₃, H₂SO₄, H₂O), acetona, 0 °C.

En el esquema 2 se describe una ruta alternativa para los bloques básicos sulfamida (M.J. Tozer, I. M. Buck et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 3103. G. Dewynter et al.; Tetrahedron, 1993, 49, 65).

- 10 Para una descripción experimental adicional ver también los documentos EP 0 743 307 A1; EP 0 658 548 B1; EP 0 959 072 A1 (Tanabe Seiyaku); EP 0 633 259 B1; EP 0 526 708 A1; WO 96/19459 (F. Hoffmann–LaRoche); EP 0 882 719 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd); WO 02 53557 (Actelion Pharmaceuticals Ltd.).

Esquema 2: Ruta alternativa para los bloques básicos sulfamida.



Ejemplos

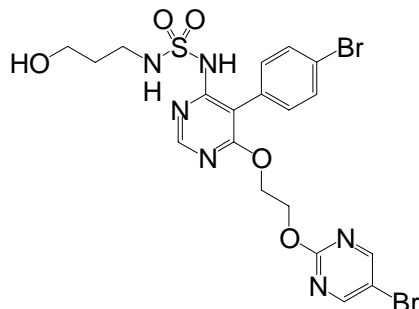
Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Todas las temperaturas son en °C.

5 Lista de abreviaturas:

	A _c 2O	anhídrido acético
	ac.	acuoso
	CiHex	ciclohexano
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en(1,5-5)
10	DCM	diclorometano
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfoxido
	EA	acetato de etilo
15	Et ₃ N	triethylamina
	Hex	hexano
	HV	condiciones de alto vacío
	KOtBu	terc-butilato de potasio
	MCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
20	min	minutos
	refl	reflujo
	ta	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
	t _R	tiempo de retención

25 Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y presentado en los esquemas 1 a 3. Todos los compuestos se caracterizan mediante ¹H-RMN (300 MHz) y de manera ocasional por ¹³C-RMN (75 MHz) (Varian Oxford, 300 MHz; los desplazamientos químicos se presentan en ppm relativos al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; m = multiplete), mediante LC-MS¹ (Finnigan Navigator con bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: Zorbax SB-AQ 5 μm, 4,6 x 50 mm, eluyente: 5-95% acetonitrilo en agua (+0,04% TFA) en 1 minuto, 0,5 minutos 95% acetonitrilo/5% agua (+0,04% TFA), el t_R se presenta en minutos), mediante TLC (placas de TLC de Merck, sílica gel 60 F₂₅₄) y ocasionalmente por punto de fusión.

30

Ejemplo 1

5 a) A una solución de ácido 4-bromofenilacético (50 g) en metanol (250 mL), se agrega cloruro de tionilo (34,2 mL) gota a gota mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene entre 0 y 5 °C. Al completar la adición, se retira el enfriamiento y se permite que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente. Se mantiene la agitación durante 75 minutos antes de retirar el disolvente a vacío. El aceite amarillo se disuelve en benceno y se evapora. El residuo se disuelve en EA, se lava con agua, salmuera, Na₂CO₃ acuoso 2 N, y salmuera. La fase orgánica se seca empleando MgSO₄ y se evapora y seca bajo alto vacío a 85 °C durante 30 minutos para producir metil éster de ácido 4-bromofenilacético (52,4 g) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (D₆-DMSO): 3,60 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,22 (d, 8,5, 2H), 7,50 (d, 8,5, 2H).

15 b) Una disolución a 40 °C de metil éster de ácido 4-bromofenilacético (52 g) en THF (100 mL) se agrega cuidadosamente durante un período de 40 minutos a una suspensión de NaH (15,6 g) en THF seco (450 mL). Se mantiene la agitación durante 70 minutos sin calefacción y la temperatura baja hasta 27 °C. La evolución de gas se ha detenido antes de agregar gota a gota dimetilcarbonato (76,42 mL) mientras la temperatura de la mezcla se mantiene a 29 – 31 °C. Se mantiene la agitación durante 22 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfría hasta –10 °C y luego se neutraliza cuidadosamente a pH 6–7 con HCl acuoso antes de que la mayor parte del THF se retire en vacío. El residuo se disuelve en EA (700 mL), se lava tres veces con HCl acuoso 1 N y una vez con salmuera, y se seca empleando MgSO₄. La mayor parte del EA se evapora antes de agregar hexano. El producto se cristaliza durante la noche a 4 °C. Se recolectan los cristales, se lavan con hexano y se secan para producir dimetil éster de ácido 2-(4-bromofenil)-malónico (45,9 g) como cristales amarillo pálido. ¹H RMN (D₆-DMSO): 3,66 (s, 6H), 5,07 (s, 1H), 7,30–7,34 (m, 2H), 7,55–7,59 (m, 2H).

25 c) Una solución de dimetil éster de ácido 2-(4-bromofenil)-malónico (11,73 g) en metanol (100 mL) se agrega a 0 °C a una solución de sodio (2,83 g) en metanol (100 mL). La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente antes de agregar clorhidrato de formamidina (4,10 g). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retira y el residuo se suspende en ácido cítrico acuoso al 10% (100 mL) y se agita durante 10 minutos. Se recolecta el precipitado blanco, se lava con ácido cítrico acuoso al 10%, agua, se evapora tres veces a partir de CiHex y se seca bajo alto vacío a 40 °C para producir 5-(4-bromofenil)-pirimidin-4,6-diol (9,90 g) como un polvo beige pálido. LC-MS: t_R = 0,61 min, [M+H]⁺ = 267,07; ¹H-RMN (D₆-DMSO): 7,43–7,48 (m, 2H), 7,50–7,55 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 12,1 (s br, 2H).

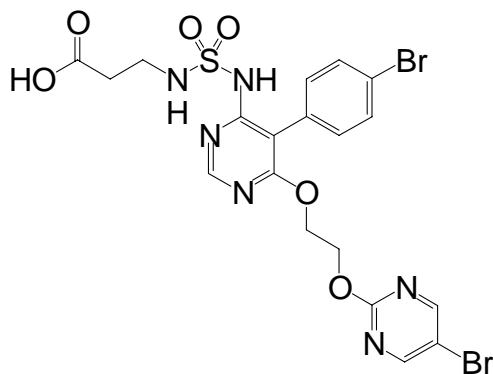
30 d) A una suspensión de 5-(4-bromofenil)-pirimidin-4,6-diol (9,90 g) en POCl₃ (130 mL) se agrega cuidadosamente N,N-dimetilanilina (13,5 mL). La mezcla se calienta a 130 °C durante 2 horas. La solución marrón oscuro se evapora y el residuo se vierte en hielo/agua. La suspensión se diluye con HCl 2 N y agua, y se agita durante 20 minutos. El precipitado se recolecta y se lava con agua. El material sólido se disuelve en EA, se lava con HCl acuoso 1 N y salmuera. La fase orgánica se seca empleando MgSO₄ y se evapora. El material se purifica aún más mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con hexano:EA 95:5 a 1:1 seguido de cristalización a partir de hexano/EA a –20 °C para producir 4,6-dicloro-5-(4-bromofenil)-pirimidina (8,3 g) como cristales amarillo pálido. ¹H RMN (D₆-DMSO): 7,39–7,44 (m, 2H), 7,72–7,76 (m, 2H), 8,94 (s, 1H).

40 e) A una solución de sulfamida (1,0 g, 10,4 mmol) en DMF seco (50 mL) se agrega NaH (416 mg, dispersión 60% en aceite mineral, 10,4 mmol) en porciones. Después detenerse la evolución de gas, se agrega (3-bromopropoximetil)-benceno (2,38 g, 10,4 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 18 horas. La suspensión se enfría hasta temperatura ambiente, se neutraliza con HCl acuoso 1 N (5 mL) y se concentra. El residuo sólido se suspende en acetona y se filtra. El filtrado se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con hexano/EA para obtener 3-benciloxipropilsulfamida (651 mg) como un aceite incoloro. LC-MS: t_R = 0,73 minutos, [M+H]⁺ = 245,18; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,39–7,27 (m, 5H), 4,94 (t br, J = 4,6 Hz, 1H), 4,53 (s br, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,60 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,26 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 1,89 (p, J = 5,9 Hz, 2H).

La 3-benciloxipropilsulfamida anterior se disuelve en metanol (25 mL) y se trata con terc-butolato de potasio (300 mg, 2,66 mmol). El disolvente se retira a vacío y luego el residuo se seca bajo condiciones de alto vacío para producir la sal potásica de 3-benciloxipropilsulfamida como un sólido incoloro.

- f) Una solución de 4,6-dicloro-5-(4-bromofenil)-pirimidina (405 mg, 1,33 mmol) y 3-benciloxipropilsulfamida de potasio (752 mg, 2,66 mmol) en DMSO se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 18 horas. La solución translúcida se vierte en una solución de ácido cítrico al 10% (50 mL) y se extrae con EA dos veces (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos se lavan con agua (50 mL) y el disolvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con hexano/EA 3:2 para obtener [6-cloro-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 1-benciloxipropanosulfámico (524 mg) como una espuma incolora. LC-MS: $t_R = 1,05$ minutos, $[M+H]^+ = 510,96$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,44 (s, 1H), 7,71–7,65 (m, 2H), 7,40–7,28 (m, 5H), 7,18–7,12 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,05 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,57 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,18 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,88 (p, $J = 5,9$ Hz, 2H).
- g) A una suspensión de [6-cloro-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 1-benciloxipropanosulfámico (524 mg, 1,02 mmol) en etilen glicol (10 mL) se agrega terc-butolato de potasio (1,15 g, 10,2 mmol). La solución translúcida resultante se agita a 85–90 °C durante 48 horas antes de que se enfríe hasta temperatura ambiente, se diluye con solución acuosa de ácido cítrico al 10% (75 mL) y se extrae con EA (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos se lavan con agua (2 x 75 mL) y el disolvente se retira en vacío. El residuo restante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con heptano/EA 1:1 para producir [6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 1-benciloxipropanosulfámico (517 mg) como una espuma incolora. LC-MS: $t_R = 0,97$ minutos, $[M+H]^+ = 536,99$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,34 (s, 1H), 7,65–7,60 (m, 2H), 7,38–7,29 (m, 5H), 7,20–7,15 (m, 2H), 6,86 (s br, 1H), 5,98 (t br, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,51–4,45 (m, 4H), 3,86–3,82 (m, 2H), 3,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,17 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,54 (s br, 1H), 1,93–1,84 (m, 2H).
- h) A una solución de [6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 1-benciloxipropanosulfámico (237 mg, 0,441 mmol) en THF (10 mL) se agrega NaH (58 mg, dispersión 60% en aceite mineral, 1,32 mmol). La mezcla se agita durante 5 minutos antes de agregar 2-cloro-5-bromopirimidina (128 mg, 0,662 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 2 horas, se diluye con solución acuosa de ácido cítrico al 10% (75 mL) y se extrae con EA (75 mL). El extracto orgánico se lava dos veces con agua (2 x 50 mL) y se concentra. El residuo remanente se purifica mediante placas de tlc preparativa (gel de sílice, heptano/EA 1:1) para producir [6-(2-(5-bromopirimid-2-iloxi)-etoxi)-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 1-benciloxipropanosulfámico (283 mg) como una espuma incolora. LC-MS: $t_R = 1,09$ minutos, $[M+H]^+ = 693,12$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,48 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,58–7,53 (m, 2H), 7,38–7,28 (m, 5H), 7,16–7,11 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,97 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,73–4,68 (m, 2H), 4,64–4,60 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,17 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,88 (p, $J = 5,9$ Hz, 2H).
- i) Una solución de [6-(2-(5-bromopirimid-2-iloxi)-etoxi)-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 1-benciloxipropanosulfámico (283 mg, 0,408 mmol) en DCM (15 mL) se enfría hasta –78 °C y luego se trata lentamente con BBr_3 (0,816 mL de una solución 1 M en DCM). Se permite que la mezcla de reacción se entibie hasta temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora. Se agrega metanol (aproximadamente 10 mL) a la suspensión y se mantiene la agitación durante otros 10 minutos antes de que la mezcla se diluya con solución acuosa de ácido cítrico al 10% (75 mL) y se extrae con DCM (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos se lavan con agua (50 mL), se secan empleando $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica en placas de tlc preparativas (gel de sílice, DCM con metanol al 10%) para producir [6-(2-(5-bromopirimid-2-iloxi)-etoxi)-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 1-hidroxi-propanosulfámico (223 mg) como una espuma gris pálido. LC-MS: $t_R = 0,92$ minutos, $[M+H]^+ = 602,87$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,48 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,58–7,54 (m, 2H), 7,18–7,13 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,93 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,75–4,70 (m, 2H), 4,65–4,60 (m, 2H), 3,75 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,17 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,85–1,76 (m, 3H).

Ejemplo 2



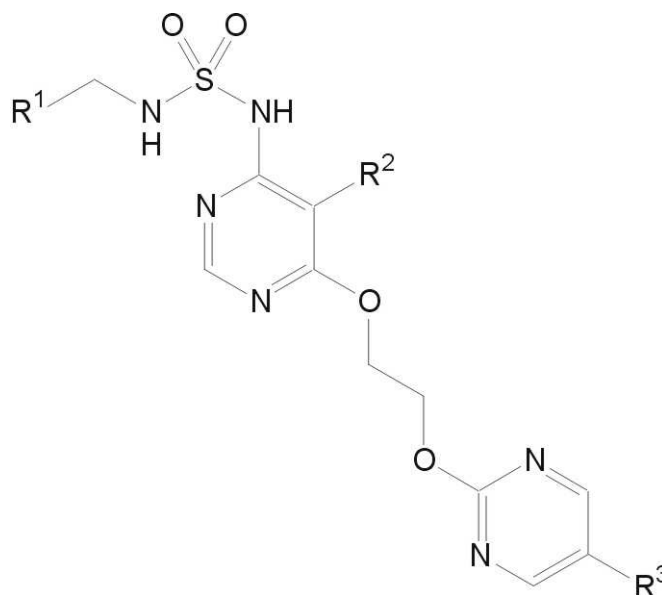
- A una solución de [6-(2-(5-bromopirimid-2-iloxi)-etoxi)-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 1-hidroxi-propanosulfámico (110 mg, 0,183 mmol) en acetona (3 mL) se agrega reactivo de Jones (96 μ L, preparado a partir de 6,7 g de CrO_3 , 12 mL de H_2O y 5,8 mL de H_2SO_4) a 0 °C. La solución naranja a marrón se agita a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se hace más oscura y se forma un precipitado verde oscuro pegajoso.

La mezcla se filtra cuidadosamente empleando algodón y se purifica mediante cromatografía en placas tlc (gel de sílice, DCM que contiene 10% de metanol) para producir [6-(2-(5-bromopirimid-2-iloxi)-etoxi)-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 1-hidroxicarboniletansulfámico (93 mg) como una espuma beige. LC-MS: $t_R = 0,92$ minutos, $[M+H]^+ = 616,88$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,58 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,29 (s br, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,68-4,63 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,55-2,48 (m, 2H).

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



fórmula general (I)

- 5 en la cual

R^1 representa $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$;

R^2 representa 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenoxilo, 3-metoxifenoxilo, 2-cloro-5-metoxifenoxilo;

R^3 representa bromo o cloro;

- 10 o un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un derivado sulfamida de fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1, en la que R^1 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$;

- 15 o un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un derivado sulfamida de fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1, en la que R^1 representa $-\text{CH}_2-\text{COOH}$; y

o un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 4. Un derivado sulfamida de fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1, en la que R^2 representa 4-bromofenilo;

o un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 5. Un derivado sulfamida de fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1, en la que R^3 representa bromo;

o un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un derivado sulfamida de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, R^2 representa fenilo, sustituido en la posición 4 con halógeno;

- 30 o un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un derivado sulfamida de fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1, en la que R^1 representa $-CH_2-CH_2OH$ y R^2 representa 4-bromofenilo;
o un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 8. Un derivado sulfamida de fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1, en la que R^1 representa $-CH_2-COOH$ y R^2 representa 4-bromofenilo;
o un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 9. Un derivado sulfamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 seleccionado del grupo que consiste en
{5-(4-bromofenil)-6-[2-(5-bromopirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-amida de ácido 3-hidroxiopropilsulfámico,
y
{5-(4-bromofenil)-6-[2-(5-bromopirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-amida de ácido 2-hidroxicarboniletilsulfámico.
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento para el tratamiento de hipertensión, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y de miocardio, fallo renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, hipertensión portal, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, prevención de restenosis posterior a una angioplastia de balón o de endoprótesis vascular, inflamación, fibrosis pulmonar, enfermedades de los tejidos conectivos, úlcera estomacal y duodenal, úlcera digital, cáncer, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de la audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, septicemia Gram negativa, shock, anemia de las células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, complicaciones de la cirugía vascular o cardíaca o posterior al trasplante de órganos, y complicaciones de ciclosporina, la terapia y profilaxis de complicaciones diabéticas.
- 20 11. El uso de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como ingredientes activos para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de hipertensión, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y de miocardio, fallo renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, hipertensión portal, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, prevención de la restenosis posterior a la angioplastia de balón o de endoprótesis vascular, inflamación, fibrosis pulmonar, enfermedades de los tejidos conectivos, úlcera estomacal y duodenal, úlcera digital, cáncer, melanoma, cáncer prostático, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de la audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, septicemia Gram negativa, shock, anemia de las células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, terapia y profilaxis de complicaciones diabéticas, complicaciones de cirugía vascular o cardíaca o después del trasplante de órganos, o complicaciones de ciclosporina.
- 25 12. El uso de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como ingredientes activos en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticamente útiles para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de hipertensión, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y de miocardio, fallo renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, hipertensión portal, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, prevención de la restenosis posterior a una angioplastia de balón o de endoprótesis vascular, inflamación, fibrosis pulmonar, enfermedades de los tejidos conectivos, úlcera estomacal y duodenal, úlcera digital, cáncer, melanoma, cáncer prostático, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de la audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, septicemia Gram negativa, shock, anemia de las células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, terapia y profilaxis de complicaciones diabéticas, complicaciones de cirugía vascular o cardíaca o después del trasplante de órganos, o las complicaciones de ciclosporina.
- 30 13. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento de las enfermedades mencionadas en las reivindicaciones 11 o 12 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 14. Un procedimiento de fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de desórdenes de acuerdo con la reivindicación 10 asociados con un rol de endotelina que contienen uno o más compuestos tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como ingredientes activos, procedimiento que comprende la mezcla de uno o más ingredientes activos con excipientes farmacéuticamente aceptables en una manera conocida per se.
- 40 45 50