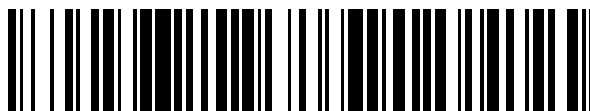


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 401**

51 Int. Cl.:
C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05747406 .6**
96 Fecha de presentación: **27.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1753746**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

54 Título: **DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIRROL CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA II.**

30 Prioridad:
28.04.2004 IT TO20000264

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.12.2011

73 Titular/es:
**ROTTAPHARM S.P.A.
GALLERIA UNIONE 5
20122 MILANO (MI), IT**

72 Inventor/es:
**MAKOVEC, Francesco;
ARTUSI, Roberto;
GIORDANI, Antonio;
ZANZOLA, Simona y
ROVATI, Lucio Claudio**

74 Agente: **Linage González, Rafael**

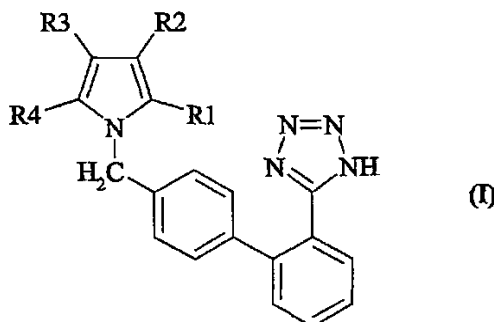
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 370 401 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados novedosos de pirrol con actividad antagonista de angiotensina II

- 5 La presente invención proporciona derivados novedosos de pirrol que se pueden representar mediante la fórmula general (I) mostrada a continuación y en la que:



- 10 - R₁ es -CHO; R₂ es un grupo alquilo C₃-C₄ lineal o ramificado; R₃ es hidrógeno; R₄ es un grupo alquilo C₃-C₅ lineal o ramificado y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tales como por ejemplo la sal de sodio o de potasio.

- 15 Los compuestos de la presente invención están demostrando ser potentes antagonistas del receptor de la angiotensina II (AII) interactuando con los receptores de tipo AT₁ específicos de las mismas sobre la superficie de células objetivo. Los receptores AT₁, que desempeñan una parte central en el control de la presión arterial, se han identificado principalmente en la corteza suprarrenal, en los riñones y más recientemente también sobre la superficie de las plaquetas. La unión de AII con el receptor AT₁ provoca vasoconstricción, un incremento en la secreción de aldosterona, un incremento en la agregación plaquetaria y en la presión arterial. Por tanto, se considera que AII es uno de los principales factores etiológicos en provocar hipertensión arterial y trastornos cardiovasculares.

- 20 Dada la importancia de AII en el control de la presión arterial y de la función renal, hasta la fecha se han sintetizado muchas clases distintas de inhibidores del receptor de AII no peptídicos. El prototipo para estos antagonistas de AT₁ es losartán, un derivado de imidazol caracterizado por la presencia del grupo tetrazol bifenilo (BPT) en su estructura química. Este fármaco se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial. Otros compuestos, generalmente derivados heterocíclicos, tales como eprosartán, candesartán, telmisartán y valsartán han entrado posteriormente en uso terapéutico. El último compuesto es un derivado aminoácido que todavía comprende el grupo BPT en su estructura. Además de los mencionados anteriormente, muchos otros antagonistas de AT₁ se han sometido a ensayos farmacológicos preclínicos y posteriormente en humanos [véase, por ejemplo, los monográficos: "Antihypertensive agents; P.K. Chakravarty, Exp. Opin. Ther. Patents (1996) 5 (5): 431-458 (Ashley Pub.)"; "Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists; The Next Generation Antihypertensive Therapy; R.R. Wexler et al., J. Med. Chem. (1996) 39 (3): 625-656; "Comparative pharmacology of the angiotensin II receptor antagonists; D.J. Zielak, Exp. Opin. Invest. Drugs (1998) 7 (5): 741-751. (Ashley Pub.)"].

- 35 De las otras estructuras heterocíclicas usadas para sintetizar compuestos de antagonista de AT₁, el pirrol, como se describe para los compuestos proporcionados por la presente invención, ya se había usado por otros (cf. patente europea EP 0 323 841).

- 40 El objeto de la presente invención es proporcionar fármacos novedosos para uso terapéutico que muestran actividad antagonista de AII potente y selectiva para el tratamiento de cualquier trastorno en el que la síntesis elevada de AII o la sobreexpresión del receptor AT₁ puede desempeñar un papel patológico primario, como en el caso de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, agregación plaquetaria y trastornos asociados con las mismas tales como, por ejemplo, infarto de miocardio y cerebral, isquemia renal, trombosis venosa y arterial, vasculopatía periférica, hipertensión pulmonar, diabetes mellitus, neuropatía diabética, glaucoma y retinopatía diabética.

- 45 Las formas de dosificación de los compuestos proporcionados por la invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones, soluciones, parches y se pueden administrar por vía oral, parenteral, transdérmica, transmucosa, ocular o de otra manera apropiada para lograr el efecto terapéutico, tal como, por ejemplo, preparaciones sólidas para uso oral con acción prolongada que permiten la liberación controlada en el tiempo de la sustancia activa.

- 50 El principio activo normalmente se administra al paciente en una dosis de referencia que puede oscilar desde 0,125 hasta 5 mg/kg de peso corporal por dosis. Para la administración por las vías parenteral y ocular, es preferente usar una sal soluble en agua de los compuestos proporcionados, tal como la sal de sodio o de potasio u otra sal

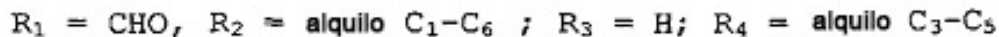
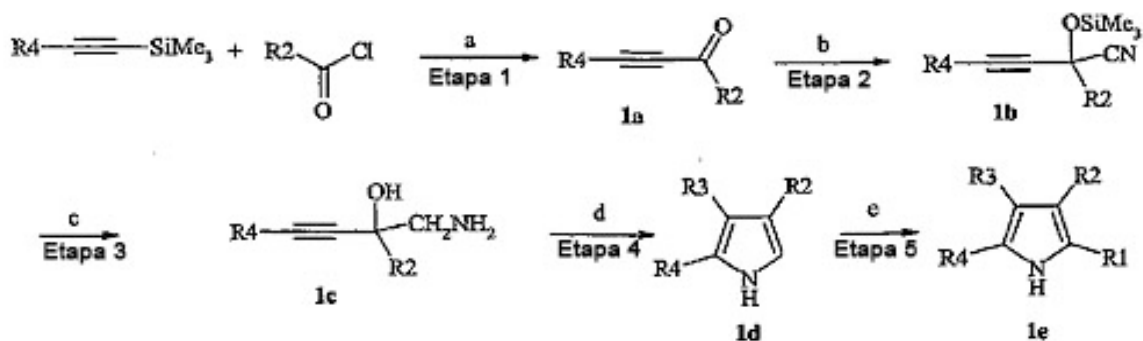
farmacéuticamente aceptable y no tóxica.

Los ingredientes inactivos que se pueden usar son sustancias usadas comúnmente en tecnología farmacéutica como excipientes, aglutinantes, aromatizantes, disgregantes, promotores de absorción transdérmica y transmucosa, colorantes, humectantes, etc. y, en el caso de administración ocular, también se pueden usar conservantes farmacéuticamente aceptables.

El procedimiento para la preparación de los derivados proporcionados por la invención consiste en una serie de reacciones que comprende:

a) preparar los derivados de pirrol 1e (véase esquema 1) que consiste en hacer reaccionar un trimetilsililalquino R_4 adecuado, en el que R_4 tiene el significado establecido anteriormente, con un cloruro de acilo R_2 en el que R_2 tiene el significado establecido anteriormente, en presencia de $AlCl_3$ (etapa 1) para proporcionar el correspondiente cetoalquino 1a, que, por tratamiento con trimetilsililcianuro bajo atmósfera de nitrógeno, proporciona el correspondiente derivado de adición de CN 1b (etapa 2), que, por reducción con $LiAlH_4$, proporciona la correspondiente amina 1c (etapa 3) y que, por, tratamiento posterior con $PdCl_2$ y con reflujo en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, proporciona el correspondiente derivado de pirrol 1d (etapa 4), que finalmente se somete a la formulación de Vilsmeier [Ber.(1927), 60, 119] para proporcionar el correspondiente, 2-pirrolaldehído apropiadamente sustituido 1e (etapa 5).

Esquema 1

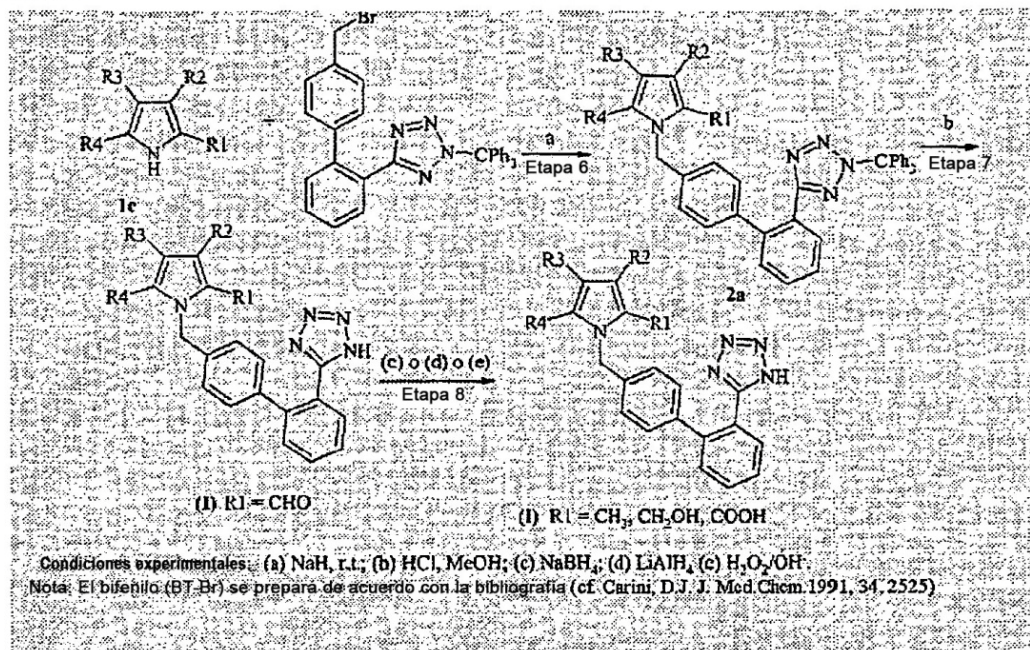


^a *Condiciones experimentales:* (a) $AlCl_3$; (b) Me_3SiCN , Et_2AlCl ; (c) $LiAlH_4$; (d) $PdCl_2$, MeCN, reflujo; (e) DMF, $POCl_3$, 1,2-DCE, después $AcONa/H_2O$.

Notas: Bibliografía de (a) a (d) Tetr. Lett. 1981, 4277. Donde R_4 = pentilo o isopentilo, el trimetilsililalquino no está comercialmente disponible y se prepara a partir del correspondiente alquino de acuerdo con un procedimiento conocido: J.A.C.S. 1958, 5298.

b) preparar derivados de (BPT)-pirrol de fórmula general (I) haciendo reaccionar el 2-pirrolaldehído 1e (etapa 5 - esquema 1) con 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenilo (BPT-Br) en presencia de NaH bajo atmósfera de nitrógeno (véase esquema 2) para proporcionar el correspondiente derivado 2a (etapa 6) que se convierte por hidrólisis de ácido débil en el correspondiente derivado de fórmula (I) (etapa 7), en la que R_2 y R_4 tienen el significado establecido anteriormente, mientras que R_1 es formilo y R_3 es hidrógeno.

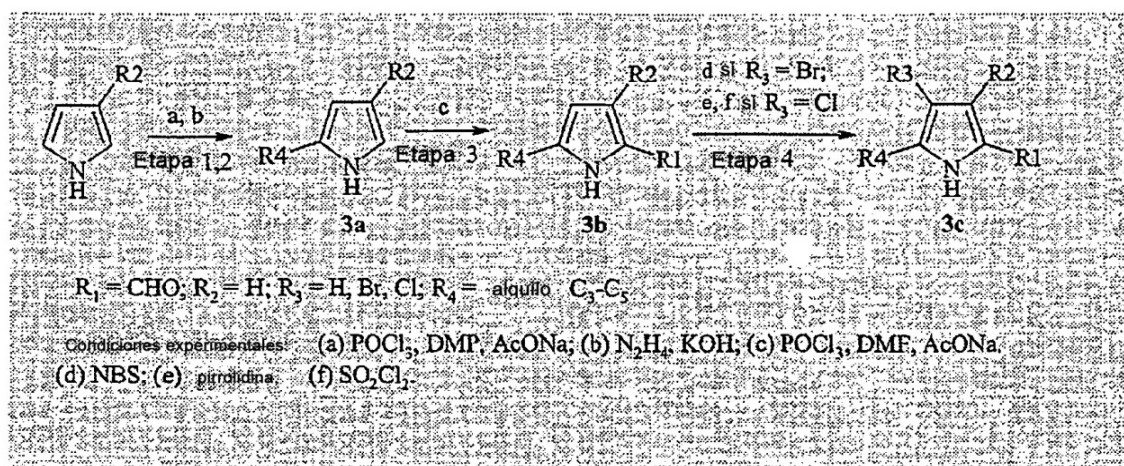
Esquema 2



Los derivados de 2-formilpirrol de fórmula general (I) obtenidos de esta manera se pueden convertir en los correspondientes ácidos o alcoholes carboxílicos por tratamiento respectivamente con H_2O_2 o por reducción con NaBH_4 en metanol bajo condiciones de reflujo (etapa 8, esquema 2). Con fines comparativos, el correspondiente derivado de metilo ($R_1 = \text{CH}_3$) también se sintetizó por reducción con LiAlH_4 (etapa 8, esquema 2).

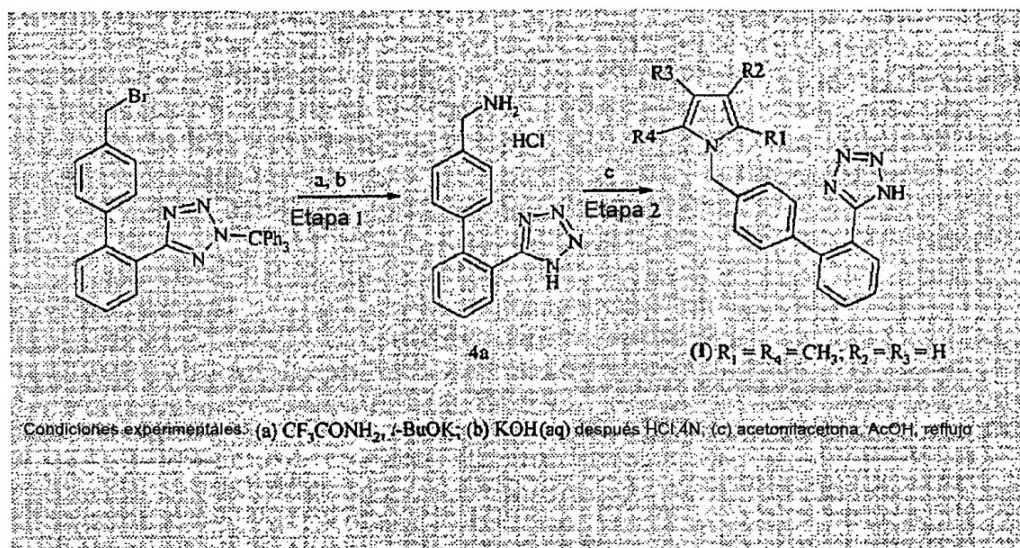
Los derivados de 2-formilpirrol de fórmula general (I), en la que R_1 es CHO , R_2 es H , R_3 es H , Br o Cl , R_4 es alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$ se preparan (véase el esquema 3) haciendo reaccionar pirrol con la N,N-dimetilacetamida (DMP) apropiada en presencia de POCl_3 y la posterior hidrólisis con acetato de sodio para proporcionar el correspondiente 2-acilpirrol que, por la posterior reducción con hidracina y potasa [de acuerdo con Huang-Minion; J.A.C.S. 1946, 68, 2487], se convierte en el correspondiente 2-alquilpirrol 3a (etapa 1, 2) que se formula tal como se observa anteriormente en el esquema 1 para proporcionar el correspondiente derivado de formilo 3b (etapa 3) que, por posterior tratamiento con N-bromosuccinimida (NBS), proporciona el correspondiente derivado de bromo 3c (etapa 4d) o, por tratamiento con pirrolidina y SO_2Cl_2 y posterior cloración con cloruro de sulfuro [Sonnet P.E. J.O.C. 1971, 36, 1005], proporciona el correspondiente derivado de cloro 3c (etapa 4e, f).

Esquema 3



Los derivados de formilo 3c se convierten finalmente en los compuestos finales de fórmula (I) por medio del tratamiento con 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenilo en presencia de NaH como se describe en el esquema 2 (etapa 7). Con fines comparativos, el compuesto 2,5-dimetil-1-[2'(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]pirrol (compuesto 14) también se sintetizó como se muestra en el siguiente esquema (esquema 4):

Esquema 4 - Preparación del compuesto 14



Los siguientes ejemplos se dan a continuación para ilustrar la invención con mayor detalle. Los compuestos de los ejemplos que no están comprendidos en las reivindicaciones adjuntas son ejemplos de referencia y no forman parte de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de 5-n-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-3-[3-(2-metil)propil]-2-pirrolaldehído (1) (compuesto 1 de la tabla 1)

Esquema 1

Etapas 1. 2-Metil-5-decin-4-ona (1a).

Se enfrían 21,6 g de AlCl_3 (0,162 moles) en 65 ml de CCl_4 hasta 2°C y se añaden gota a gota 19,7 ml de cloruro de isovaleroilo (0,162 moles) en 30 ml de CCl_4 . Después, se añaden gota a gota 25 g de trimetilsililhexino (0,162 moles) en 30 ml de CCl_4 . Se agita la mezcla durante 1 h a 2°C y durante 24 h a temperatura ambiente. Se vierte en 200 ml de HCl al 37%/hielo 1:3, se agita durante 1 h, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se lavan las fases orgánicas combinadas hasta neutralidad, se seca con Na_2SO_4 y se evapora.

Se obtienen 27 g de producto, que se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional. Fórmula: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ (p.m. 166,27). Rendimiento cuantitativo. IR (película) 2956; 2209; 1670 cm^{-1} .

Etapas 2. 4-Ciano-2-metil-4-trimetilsililoxi-5-decino (1b).

Se mezclan 27 g de (1a) (0,162 moles) y 23,8 ml de trimetilsililcianuro (0,178 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añaden gota a gota 1,8 ml de Et_2AlCl (solución al 25% en tolueno, 3,24 mmol) y se agita la mezcla durante 6 h. Se evapora el exceso de trimetilsililcianuro. Se obtienen 43 g de producto, que se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional. Fórmula: $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NOSi}$ (p.m. 265,47). Rendimiento cuantitativo. IR (película) 2959; 2237; 1610 cm^{-1} .

Etapas 3. 2-iso-butil-2-hidroxi-3-octin-1-ilamina (1c).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspenden 6,3 g de LiAlH_4 (0,167 moles) en 250 ml de dietil éter anhidro y se reduce la temperatura hasta 0°C . Se añaden gota a gota 43 g de (1b) (0,162 moles) en 75 ml de dietil éter anhidro y se agita la mezcla durante 20 h. Se hidroliza LiAlH_4 con agua y NaOH al 30% y se separan las fases. Se extrae repetidamente la fase acuosa con dietil éter, se extrae la fase orgánica con HCl 1N, se alcaliniza la fase acuosa con NaOH al 30%, se extrae con dietil éter, se lavan las fases orgánicas combinadas hasta neutralidad, se seca con Na_2SO_4 y se evapora. Se obtienen 20,8 g de producto, que se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional. Fórmula: $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$ (p.m. 197,32). Rendimiento del 65%.

Etapas 4. 4-n-butil-3-[3-(2-metil)propil]pirrol (1d).

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disuelven 20,8 g de (1c) (0,105 moles) en 300 ml de acetonitrilo, se añaden 186 mg de PdCl₂ (1,05 mmol) y se calienta la mezcla a reflujo durante 15 h. Se evapora el disolvente y se purifica el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida usando hexano/acetato de etilo 4:1 como mezcla de eluyente. Se obtienen 8,3 g de producto, que se usan en la siguiente etapa. Fórmula: C₁₂H₂₁N (p.m. 179,30). Rendimiento del 44%. IR (película) 3381; 2926; 1660 cm⁻¹.

10 *Etapas 5. 4-n-butil-3-[3-(2-metil)propil]-2-pirrolaldehído (1e).*

Se enfrían 3,9 ml de DMF (0,051 moles) hasta 0-5°C y lentamente se añaden gota a gota 4,7 ml de POCl₃ (0,051 moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se diluye con 27 ml de 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) y se enfría hasta 0°C. Se añaden gota a gota 8,3 g de (1d) (0,046 moles) en 40 ml de 1,2-DCE y se calienta la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se deja enfriar la mezcla y se diluyen con una solución de acetato de sodio (21,3 g, 0,259 moles) en 42 ml de agua y después se calienta a reflujo durante 30 minutos adicionales. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂, se lavan las fases orgánicas combinadas hasta neutralidad, se seca con Na₂SO₄ y se evapora. Se purifica el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida usando hexano/acetato de etilo 4:1 como mezcla de eluyente. Se obtienen 7,2 g de producto, que se usan en la siguiente etapa. Fórmula: C₁₃H₂₁NO (p.m. 207,29). Rendimiento del 76%. IR (película) 3252; 2955; 1631 cm⁻¹.

Esquema 2*Etapas 6. 5-n-butil-1-[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-3-[3-(2-metil)propil]-2-pirrolaldehído (2a).*

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspenden 1,7 g de NaH (0,043 moles) en 250 ml de dimetilformamida anhidro (DMF) y se añaden en partes 7,2 g de pirrolaldehído (0,036 moles). Después de 3 h, se añaden en partes 21,9 g de 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenilo (0,036 moles) y se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Se vierte la mezcla en agua, se extrae con dietil éter, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora. Se purifica el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida usando hexano/acetato de etilo 4:1 como mezcla de eluyente. Se obtienen 20,5 g de producto, que se usan en la siguiente etapa. Fórmula: C₄₆H₄₅N₅O (p.m. 687,09). Rendimiento del 83%.

Etapas 7. 5-n-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-3-[3-(2-metil)propil]-2-pirrolaldehído (compuesto 1).

35 Se disuelven 20,5 g de compuesto **2a** (0,030 moles) en 510 ml de THF/MeOH 1:50, se enfría la mezcla hasta 0°C y se añaden gota a gota 37,5 ml de HCl 4N en agua (0,150 moles). Se deja reposar la mezcla a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutraliza la mezcla con una solución saturada de NaHCO₃ y se evapora el disolvente. Se acidifica la mezcla hasta pH 4 con ácido cítrico y se filtra el producto y se lava hasta neutralidad con agua. Se lleva a cabo el secado en un horno a vacío a 50°C. Producto: 6,6 g. Fórmula: C₂₇H₃₁N₅O (p.m. 441,58). Rendimiento del 50%.

Preparado de manera similar (c.f. Tabla 1):

45 - 5-n-Propil-3-isopropil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (compuesto 5).

- 5-n-Butil-3-isopropil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (compuesto 6).

- 5-n-Pentil-3-isopropil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (compuesto 8).

50 - 5-[(3-Metil)butil]-3-isopropil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (compuesto 9).

Se puede usar el mismo procedimiento para preparar los compuestos

55 5-n-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-3-[3-(2,2-dimetil)propil]-2-pirrolaldehído y

5-n-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-3-[4-(2-metil)butil]-2-pirrolaldehído.

Ejemplo 2

60

Esquema 3*Etapas 1. 2-n-propionilpirrol.*

65 Se enfrían 100 ml de N,N-dimetilpropionamida (0,909 moles) hasta 0-5°C y se añaden lentamente gota a gota 83,4 ml de POCl₃ (0,909 moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se diluye con 200 ml

de 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) y se enfría hasta 0°C. Se añaden gota a gota 57,4 ml de pirrol (0,827 moles) en 100 ml de 1,2-DCE y se calienta la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se deja enfriar la mezcla y se diluyen con una solución de acetato de sodio (380 g, 4,63 moles) en 800 ml de agua y después se calienta a reflujo durante 30 minutos adicionales. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂, se lavan las fases orgánicas combinadas hasta neutralidad, se seca con Na₂SO₄ y se evapora. Se purifica el producto bruto por medio de destilación a vacío (3,5 mbar, 110-117°C). Se obtienen 100 g de producto, que se usan en la siguiente etapa. Fórmula: C₇H₉NO (p.m. 123,15). Rendimiento del 98%.

Etapa 2. 2-n-propilpirrol (3a).

Se suspenden 116 g de KOH (2,07 moles) en 700 ml de dietilenglicol y se añaden 75 g de 2-propionilpirrol (0,609 moles) y 86 ml de hidrato de hidracina (1,77 moles). Se calienta la mezcla a reflujo en un aparato Dean-Stark. Se separan las fases, se lava la fase superior con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora. Se obtienen 40 g de producto, que se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional. Fórmula: C₇H₁₁N (p.m. 109,17). Rendimiento del 60%.

Etapa 3. 5-n-propil-2-pirrolaldehído (3b).

Se preparó este compuesto usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, esquema 1, etapa 5. 4 g de (2a) (0,036 moles), 3,7 ml de POCl₃ (0,040 moles) y 3,1 ml de DMF (0,040 moles) proporcionan 3,9 g de producto que se usan en la siguiente etapa. Fórmula: C₈H₁₁NO (p.m. 125,00). Rendimiento del 78%.

Esquema 2

Etapa 6. 5-n-propil-1-[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (2a).

Se preparó este compuesto usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1. 3,9 g de 5-n-propil-2-pirrolaldehído (0,031 moles) y 15 g de 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenilo (0,031 moles) proporcionan 15 g de producto que se usan en la siguiente etapa. Fórmula: C₄₁H₃₅N₅O (p.m. 613,76). Rendimiento del 78%.

Etapa 7. 5-n-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (compuesto 2; comparativo).

Se preparó este compuesto usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1. 15 g de 5-n-propil-1-[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (0,024 moles) y 30 ml de HCl 4 N (0,120 moles) proporcionan 6,3 g de producto. Fórmula: C₂₂H₂₁N₅O (p.m. 371,44). Rendimiento del 71%.

Preparado de manera similar (c.f. Tabla 1):

- 5-n-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (compuesto 7; comparativo).

Ejemplo 3

Esquema 3

Etapa 4. 4-bromo-5-n-propil-2-pirrolaldehído.

Se disuelven 15 g de 5-n-propil-2-pirrolaldehído (0,11 moles), en 600 ml de CCl₄ bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añaden 23 g de NBS (0,13 moles) y se calienta la mezcla hasta 50°C durante 6 h. Se filtra la succinimida, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄ y se evapora. Se obtienen 14 g de producto, que se usan en la siguiente etapa. Fórmula: C₈H₁₀BrNO (p.m. 216,08). Rendimiento del 60%.

Esquema 2

Etapa 6. 4-bromo-5-n-propil-1-[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (2a).

Se preparó este compuesto usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1. 4,3 g de 4-bromo-5-n-propil-2-pirrolaldehído (0,020 moles) y 11 g de 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenilo (0,020 moles) proporcionan 10 g de producto que se usan en la siguiente etapa. Fórmula: C₄₁H₃₄BrN₅O (p.m. 692,66). Rendimiento del 75%.

Etapa 7. 4-Bromo-5-n-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (compuesto 3).

Se preparó este compuesto usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1. 10 g de 4-bromo-5-n-propil-1-[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (0,015 moles) y 19 ml de HCl 4 N (0,075 moles) proporcionan 3,5 g de producto. Fórmula: C₂₂H₂₀BrN₅O (p.m. 450,34). Rendimiento del 52%.

Ejemplo 4**Esquema 3**

5 *Etapas 4. 4-cloro-5-n-propil-2-pirrolaldehído.*

Se calientan 3,25 g de pirrolidina (0,039 moles) y 5,51 g de HClO_4 al 70% a reflujo en 28 ml de benceno/acetato de etilo 1:1 en un aparato Dean-Stark hasta que el agua se ha retirado completamente (aproximadamente 3 h). Se añaden 5,4 g de 5-n-propil-2-pirrolaldehído (0,039 moles) y de nuevo se calienta la mezcla a reflujo en un aparato Dean-Stark (1 h). Se evapora el disolvente y se usan los 11 g de aceite obtenidos (0,039 moles), disolviéndose en 80 ml de 1,2-DCE y se enfría la mezcla hasta 5°C. Se añaden lentamente gota a gota 5,2 g de cloruro de sulfuro (0,039 moles) disueltos en 10 ml de 1,2-DCE y se deja reposar la mezcla a 5°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora el disolvente y se redisuelve el residuo con dietil éter. Se realiza el lavado repetidamente con una solución saturada de NaHCO_3 , con HCl 1 N, agua, se seca la mezcla con Na_2SO_4 y se evapora. Se obtienen 5,2 g de producto, que se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional. Fórmula: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (p.m. 171,62). Rendimiento del 78%.

Esquema 2

20 *Etapas 6. 4-cloro-5-n-propil-1-[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (2a).*

Se preparó este compuesto usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1. 5,2 g de 4-cloro-5-n-propil-2-pirrolaldehído (0,030 moles) y 16,9 g de 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenilo (0,030 moles) proporcionan 12 g de producto que se usan en la siguiente etapa. Fórmula: $\text{C}_{41}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}$ (p.m. 648,21). Rendimiento del 60%.

25 *Etapas 7. 4-cloro-5-n-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (compuesto 4).*

Se preparó este compuesto usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1. 12 g de 4-cloro-5-n-propil-1-[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolaldehído (0,019 moles) y 24 ml de HCl 4 N (0,095 moles) proporcionan 5,0 g de producto. Fórmula: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$ (p.m. 405,89). Rendimiento del 65%.

Ejemplo 5**Esquema 2**

35 *Etapas 8. ácido 5-n-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolcarboxílico (compuesto 10; comparativo).*

Se disuelven 100 mg de compuesto 2 (0,269 mmol) en 50 ml de NaOH 0,1 N y se añaden 158 ml (1,6 mmol) de H_2O_2 al 35%. Se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se enfría la mezcla hasta 0°C y se ajusta a pH 2 con HCl 2 N. Se filtra el sólido y se lava con agua. Se lleva a cabo el secado en un horno a vacío a 40°C. Producto: 54 mg. Fórmula: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ (p.m. 387,43). Rendimiento del 52%.

Preparado de manera similar (c.f. Tabla 1):

45 *ácido 5-n-propil-3-isopropil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolcarboxílico (compuesto 11).*

ácido 5-n-butyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolcarboxílico (compuesto 12; comparativo).

Ejemplo 6

50 *5-n-propil-3-isopropil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-2-pirrolcarbinol (compuesto 13; comparativo).*

Esquema 2 (etapa 8)

55 Se disuelven 400 mg de compuesto 2 (1,07 mmol) en 10 ml de MeOH y se añaden 404 mg de NaBH_4 (10,7 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h, se evapora el disolvente, se ajusta la mezcla a pH 6 con ácido cítrico 2 N, se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora. Producto: 250 mg. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ (p.m. 373,46). Rendimiento del 63%.

Ejemplo 7

Etapas 8. 2-Metil-5-n-propil-3-isopropil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]pirrol (compuesto 15)

Esquema 2 (etapa 8)

65 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspenden 0,27 g de LiAlH_4 (7,2 mmol) en 100 ml de THF anhidro. Se añade 1 g

de (5) (2,4 mmol) y se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se hidroliza LiAlH_4 con agua y NaOH al 30% y se separan las fases. Se extrae repetidamente la fase acuosa con dietil éter, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora. Producto: 800 mg. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5$ (p.m. 399,54). Rendimiento del 83%.

5

Ejemplo 8

Esquema 4

10 *Etapa 1. 4'-Aminometil-2-(1H-tetrazol-5-il)bifenilo (4a).*

Se mezclan 10 g de 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenilo (0,018 moles), 2,03 g de trifluoroacetamida (0,018 moles), 2,4 g de terc-butilato de potasio (0,022 moles), 0,5 g de 18-corona-6 (1,8 mmol) en 80 ml de THF/dietil éter 1:1 y se deja reposar a temperatura ambiente durante 96 h. Se filtra el sólido, se evapora el disolvente, se redissuelve el residuo con acetato de etilo y se lava con HCl 1 N, NaHCO_3 , agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora. Se obtienen 9,6 g de producto, que se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional. Fórmula: $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ (p.m. 589,62). Rendimiento del 90%. Se disuelve la amina obtenida, 9,6 g (0,016 moles), en 50 ml de THF y se añaden 9,4 ml de KOH acuoso al 20%. Se calienta la mezcla a 55°C durante 5 h y se acidifica con HCl 4 N y se deja reposar durante toda una noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente, se ajusta la mezcla a pH 5-6 con NaOH al 30%, se filtra y se lava con un poco de agua, y se seca en un horno a vacío a 50°C. Se obtienen 2,8 g de producto, que se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional. Fórmula: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_5$ (p.m. 287,75). Rendimiento del 60%.

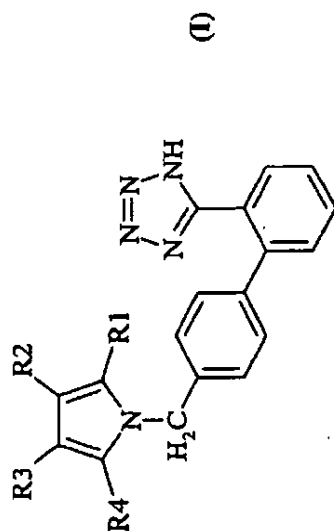
20 *Etapa 2. 2,5-Dimetil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]pirrol (compuesto 14).*

25 Se mezclan 2,8 g de (4a) (9,7 mmol), de 1,1 g de acetoniacetona (9,7 mmol) y 0,5 ml de AcOH glacial en 50 ml de etanol absoluto bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calienta la mezcla a reflujo durante 6 h, se evapora el disolvente, se redissuelve el residuo con cloroformo y agua, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora. Producto: 1,7 g. Fórmula: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5$ (p.m. 329,41). Rendimiento del 54%.

30 La tabla 1 a continuación muestra algunos de los compuestos obtenidos de este modo con algunas propiedades físico-químicas que los identifican.

Los compuestos marcados con * se muestran con fines comparativos.

Tabla 1: Compuestos de fórmula (I)



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fórmula	TLC (R _f)	p.f. (°C)	RMN ¹ H ^{d, e}
1	CHO	isobutilo	H	butilo	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O	0,35 ^a	148	0,8 (t, 3H); 0,9 (d, 6H); 1,3 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,8 (sept, 1H); 2,4 (t, 2H); 2,6 (d, 2H); 6,0 (s, 1H); 9,6 (S, 1H)
2*	CHO	H	H	propilo	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O	0,50 ^b	104	0,8 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 2,4 (t, 2H); 6,2 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 9,6 (s, 1H)
3*	CHO	H	Br	propilo	C ₂₂ H ₂₀ BrN ₅ O	0,65 ^c	167	0,8 (t, 3H); 1,3 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 7,3 (s, 1H); 9,4 (s, 1H)
4*	CHO	H	Cl	propilo	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O	0,65 ^c	150	0,8 (t, 3H); 1,3 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 7,2 (s, 1H); 9,4 (S, 1H)
5	CHO	isopropilo	H	propilo	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O	0,50 ^a	180	0,8 (t, 3H); 1,2 (d, 6H); 1,4 (m, 2H); 2,3 (t, 2H); 3,2 (sept, 1H); 6,1 (s, 1H); 9,6 (S, 1H)
6	CHO	isopropilo	H	butilo	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O	0,50 ^a	174	0,8 (t, 3H); 1,2 (d, 6H); 1,4 (ra, 4H); 2,4 (t, 2H); 3,3 (sept, 1H); 6,1 (s, 1H); 9,6 (s, 1H)
7*	CHO	H	H	butilo	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O	0,50 ^b	129	0,8 (t, 3H); 1,2 (m, 4H); 2,4 (t, 2H); 6,2 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 9,3 (s, 1H)

<u>Comp.</u>	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fórmula	TLC (Rf)	p.f. (°C)	RMN ¹ H ^{d, e}
8	CHO	isopropilo	H	pentilo	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O	0,50 ^a	144	0,8 (t, 3H); 1,2 (m, 10H); 1,5 (t, 2H); 2,4 (t, 2H); 3,4 (sept, 1H); 6,1 (s, 1H); 9,6 (s, 1H)
9	CHO	isopropilo	H	isopentilo	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O	0,25 ^a	144	0,8 (d, 6H); 1,2 (d, 6H); 1,3 (m, 2H); 1,4 (sept, 1H); 2,4 (t, 2H); 3,2 (sept, 1H); 6,1 (s, 1H); 9,6 (s, 1H)
10*	COOH	H	H	propilo	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂	0,22 ^a	134	0,6 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 2,4 (t, 2H); 6,2 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 11,0 (s.a., 1H)
11	COOH	isopropilo	H	propilo	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₂	0,40 ^a	170	0,6 (t, 3H); 0,9 (d, 6H); 1,4 (m, 2H); 2,3 (t, 2H); 3,2 (sept, 1H); 6,5 (s, 1H); 11,0 (s.a., 1H)
12*	COOH	H	H	butilo	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₂	0,26 ^a	142	0,6 (t, 3H); 1,2 (m, 4H); 2,4 (t, 2H); 6,2 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 11,0 (bs, 1H)
13*	CH ₂ OH	H	H	propilo	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O	0,20 ^b	- f	
14*	CH ₃	H	H	metilo	C ₂₀ H ₁₉ N ₅	0,60 ^b	107	2,0 (s, 6H); 5,7 (s, 2H)
15*	CH ₃	isopropilo	H	propilo	C ₂₅ H ₂₉ N ₅	0,60 ^a	160	0,9 (t, 3H); 1,1 (d, 6H); 1,4 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); 2,4 (t, 2H); 3,3 (sept, 1H); 6,1 (s, 1H)
16*	CHO	2,2-dimetilpropilo	H	butilo	C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O	0,35 ^a	136	0,8 (t, 3H); 0,9 (s, 9H); 1,3 (m, 2H); 1,4 (m, 2H); 2,5 (t, 2H); 2,6 (s, 2H); 6,0 (s, 1H); 9,5 (s, 1H)
17*	CHO	3-metilbutilo	H	butilo	C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O	0,35 ^a	134	0,8 (t, 3H); 0,9 (d, 6H); 1,3 (m, 2H); 1,5 (m, 5H); 2,4 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 6,0 (s, 1H); 9,6 (s, 1H)

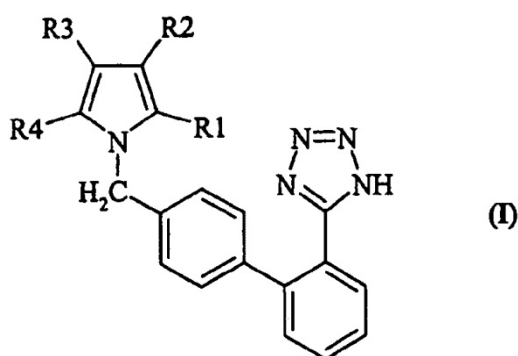
Notas: ^a CHCl₃/MeOH 9:1; ^b acetato de etilo/MeOH 9:1; ^c i-AmOH/acetona/agua 5:2:1; ^d DMSO-d₆; ^e Se puede considerar que las señales para los aromáticos de bifenilo y bencil-metileno son idénticas en todos los compuestos: ppm 5,6 (s, 2H); 6,8 (d, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,6 (m, 4H); ^f sólido amorfo.

* comparativo

Descripción de la actividad farmacológica

La actividad antagonista en el receptor AT₁ sobre la parte de compuestos proporcionados por la invención se evaluó como la capacidad para inhibir la unión del agonista de AII específico a membranas hepáticas de rata. Se usó el procedimiento descrito por R.S.L. Chang et al., [JPET (1992), 262, 133-38] y M.J. Robertson et al., [Br. J. Pharmacol. (1992), 107, 1173-1180] con ligeras modificaciones. La concentración de radioligando [¹²⁵I]-Sar¹, Ile⁸-angiotensina II usada fue de 25 pM con un contenido de membrana correspondiente a una concentración de proteína de aproximadamente 25 µg de proteína por muestra; el tiempo de incubación fue de 180 minutos a 25°C. Se llevó a cabo la separación de lo unido de lo libre mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio GFB Millipore. Se midió la unión no específica en presencia de AII 1 µM que ascendió hasta aproximadamente el 5-10% del total de la unión. Los resultados obtenidos de esta forma se muestran en la tabla 2 que indica, para algunos compuestos proporcionados por la invención y ya establecidos a modo de ejemplo en la tabla 1, la Cl₅₀, es decir, la concentración (nanomolar) de antagonista que puede desplazar el 50% del ligando [¹²⁵I]-Sar¹, Ile⁸-angiotensina II del receptor AT₁.

Tabla 2: Inhibición de la unión [¹²⁵I]-Sar¹, Ile⁸-angiotensina II en membranas hepáticas de rata (subtipo de receptor AT₁)



Compuestos	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Cl ₅₀ (nM)
1	CHO	isobutilo	H	butilo	8,9
2*	CHO	H	H	propilo	72,5
3*	CHO	H	Br	propilo	1050
4*	CHO	H	Cl	propilo	615
5	CHO	isopropilo	H	propilo	35,7
6	CHO	isopropilo	H	butilo	15,3
7*	CHO	H	H	butilo	66,5
8	CHO	isopropilo	H	pentilo	105,3
9	CHO	isopropilo	H	isopentilo	37,2
10*	COOH	H	H	propilo	475
11	COOH	isopropilo	H	propilo	106
12*	COOH	H	H	butilo	268
13*	CH ₂ OH	H	H	propilo	444
14*	metilo	H	H	metilo	10650
15*	metilo	isopropilo	H	propilo	1193
Losartán	-	-	-	-	7,7

Compuestos	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Cl ₅₀ (nM)
Valsartán	-	-	-	-	3,4
Eprosartán	-	-	-	-	1,8

* comparativo

Queda claro de los datos mostrados en la tabla 2 que algunos de los compuestos proporcionados por la invención son potentes antagonistas del receptor de AII. De hecho, el compuesto más potente de la serie, el compuesto 1, sólo es ligeramente menos potente que los compuestos de referencia preseleccionados, es decir, algunos compuestos de antagonista de AII que ya se usan terapéuticamente.

También es interesante resaltar que el compuesto 1 es aproximadamente 200 veces más potente que el derivado de BPT-pirrol establecido a modo de ejemplo en la patente citada, EP-0323841 (8,9 nM del compuesto 1 frente a 1,6 μ M del compuesto 277 del documento EP 0 323 841, tabla 5, página 81); de hecho, para obtener compuestos verdaderamente potentes (es decir, al menos con actividad submicromolar) en esta serie de pirrol, fue necesario introducir en R₂ un grupo alquilo con características de cantidades estéricas específicas, tales como, por ejemplo, el grupo isobutilo en el compuesto 1 o el grupo isopropilo en el compuesto 6 y un alquilo C₃-C₅ en R₄ en lugar de sólo metilo.

Para evaluar mejor el potencial terapéutico de los compuestos proporcionados por la invención, algunos de los compuestos que, in vitro, mostraron que son los más potentes en inhibir la unión de AII, tales como los compuestos 1 y 6 se sometieron a una evaluación in vivo en la rata espontáneamente hipertensa (SHR) que tiene una presión arterial basal promedio de no menos de 180 mm Hg o bien en la rata renalmente hipertensa (RHR), un animal en el que la oclusión parcial de la arteria renal provoca un incremento progresivo en la presión arterial, lo que se estabiliza a aproximadamente 200 mm Hg 3-4 semanas después de la cirugía.

Los fármacos de comparación usados fueron algunos de los compuestos más ampliamente usados terapéuticamente de esta clase, tales como losartán, valsartán y eprosartán. Los compuestos se administraron por vía intraperitoneal (I.P.) disueltos en una solución fisiológica como sales de sodio en un volumen de 5 ml/kg usando distintas dosis en el intervalo de 5-20 mg/kg, de modo que se pueda calcular una DE₁₅, es decir, la dosis en mg/kg que provoca una reducción del 15% en la presión sistólica basal promedio dentro de un periodo de 0-120 minutos de administración.

Los valores obtenidos de esta forma se muestran en la tabla 3, que, para cada producto a examen, también indica el efecto máximo producido sobre la presión por la dosis de 15 mg/kg en el intervalo de tiempo a considerar.

Tabla 3: Reducción en la presión arterial sistólica en la rata SHR y RHR provocada por la administración (I.P.) de los compuestos establecidos proporcionados por la invención en comparación con algunos de los antagonistas de AII en el uso terapéutico.

Compuestos	rata SHR		rata RHR	
	DE ₁₅ (mg/kg) (0-120 min)	Efecto máx. a 15 mg/kg (% de reducción frente a basal)	DE ₁₅ (mg/kg) (0-120 min)	Efecto máx. a 15 mg/kg (% de reducción frente a basal)
1	17,4	16,0	12,6	22,1
6	19,3	13,2	16,0	18,7
Losartán	25,4	12,0	16,4	18,9
Valsartán	26,2	14,4	16,0	19,0
Eprosartán	NC*	5,0	NC*	9,2

*) no calculable: efecto < 10% en todas las dosis.

Queda claro de los datos mostrados en la tabla que los compuestos proporcionados por la invención sometidos a pruebas in vivo muestran una acción antihipertensiva potente en ratas tanto SHR como RHR.

5 Por ejemplo, el compuesto 1 mostró que es más activo sobre todos los parámetros tomados en consideración que los compuestos de referencia losartán y valsartán, mientras que, sobre el intervalo de dosificación a considerar, el eprosartán mostró sólo una ligera actividad in vivo a pesar de ser más activo in vitro. La estructura química de los compuestos proporcionados por la invención confiere a los mismos una característica significativa y ventajosa, concretamente un nivel elevado de absorción y estabilidad metabólica. Esto se confirma con los datos de biodisponibilidad in vitro, que se obtuvieron estudiando la permeabilidad de los compuestos 1 y 6 proporcionados por la invención relativos a valsartán y eprosartán sobre monocapas de células CT-7, un subclón de la línea celular Caco-2 [M.C. Gres et al. Pharm.; Res. 15 (1998), páginas 726-733].

10 Por tanto, se evaluó la permeabilidad A-> B, concretamente el coeficiente de permeabilidad aparente (Papp), de los compuestos en investigación, sometidos a prueba a una concentración de 50 µM con un tiempo de incubación de 60 minutos, en la dirección apical a basolateral. Se evalúa inversamente la permeabilidad B->A, es decir, en una dirección basolateral a apical, con un tiempo de incubación de 40 minutos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4, a continuación.

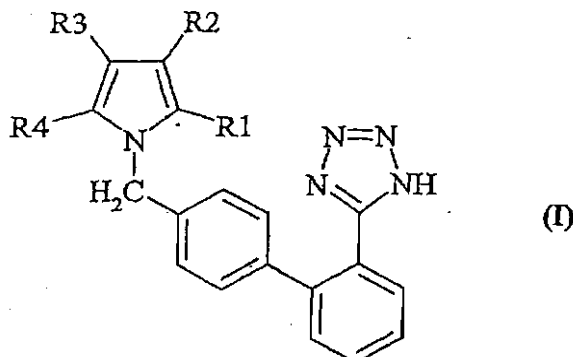
15 Tabla 4: Permeabilidad promedio (10^{-6} cm/s) en monocapa de células TC7

Compuestos	Permeabilidad A->B (1)	Permeabilidad B->A (2)	Proporción (1/2)
Compuesto 1	27,9	3,4	8,2
Compuesto 6	15,4	1,0	15,4
Valsartán	0,2	0,2	1,0
Eprosartán	0,1	0,4	0,25

20 Queda claro de los datos mostrados en la tabla que, para los compuestos investigados proporcionados por la invención, el transporte transcelular es mucho mayor en la dirección de la absorción, es decir, con flujo apical a basolateral (A->B) con relación al flujo en la dirección inversa (B->A). En cambio, tanto valsartán como eprosartán muestran poca capacidad de flujo a través de una monocapa de célula TC7, que es una línea celular derivada del epitelio intestinal humano. Esta diferencia en la biodisponibilidad es importante, ya que puede explicar, por ejemplo, cómo el compuesto 1 mostró que es el más activo de todos los compuestos antagonistas de AII sometidos a pruebas "in vivo", siendo mientras
25 respectivamente aproximadamente 3/5 veces menos potente que valsartán y eprosartán "in vitro".

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que se pueden representar por la fórmula general (I) mostrada a continuación y en la que:



- R₁ es -CHO,
- R₂ es un grupo alquilo C₃-C₄ lineal o ramificado
- R₃ es hidrógeno
- R₄ es un grupo alquilo C₃-C₅ lineal o ramificado

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tales como la sal de sodio o de potasio.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R₂ es un grupo alquilo C₃-C₄ lineal o ramificado, R₃ es hidrógeno y R₄ es el grupo n-butilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, agregación plaquetaria, infarto de miocardio y cerebral, trombosis venosa y arterial, vasculopatía periférica, hipertensión pulmonar, diabetes mellitus, neuropatía diabética, isquemia renal, glaucoma o retinopatía diabética.

4. Una preparación farmacéutica que comprende como principio activo al menos uno de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso terapéutico como función de la actividad de la misma en el tratamiento de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca congestiva.

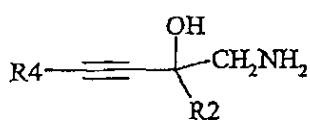
6. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además ingredientes farmacéuticamente aceptables inactivos seleccionados del grupo que consiste en vehículos, aglutinantes, aromatizantes, edulcorantes, disgregantes, conservantes, humectantes y mezclas de los mismos, o ingredientes que facilitan la absorción transdérmica o transmucosa o que permiten la liberación controlada en el tiempo del principio activo, junto con los ingredientes adecuados para uso parenteral, tales como administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica u ocular, en cuyo caso se usan preferentemente los compuestos salificados de acuerdo con los descritos en la reivindicación 1.

7. Un procedimiento para la preparación de un derivado de pirrol de fórmula general (I) mostrado en la reivindicación 1, en la que R₁ es -CHO, R₂ es un grupo alquilo C₃-C₄ lineal o ramificado, R₃ es H, R₄ tiene el significado establecido en la reivindicación 1, que comprende las operaciones de:

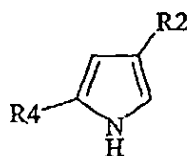
a) hacer reaccionar el derivado cetoalquino de fórmula 1a con trimetilsililcianuro, bajo una atmósfera de nitrógeno para proporcionar el correspondiente derivado ciano 1b,



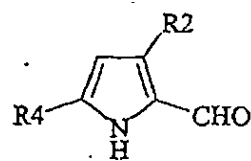
que, por reducción con LiAlH₄ proporciona la correspondiente amina 1c, que, por posterior tratamiento con PdCl₂ en un disolvente inerte tal como acetonitrilo bajo condiciones de reflujo proporciona el correspondiente derivado de pirrol 1d; que se formula para proporcionar el correspondiente 2-pirrolaldehído 1e, en el que R₂ y R₄ tienen el significado establecido anteriormente;



(1c)



(1d)



(1e)

b) hacer reaccionar el 2-pirrolaldehído (1e) con 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenilo en presencia de NaH bajo una atmósfera de nitrógeno para proporcionar el correspondiente derivado 2a que se convierte por hidrólisis de ácido débil en el correspondiente derivado de fórmula (1a) en el que R₂ y R₄ tienen el significado establecido anteriormente.

5