

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 450**

51 Int. Cl.:
C07D 409/10 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06726732 .8**
96 Fecha de presentación: **12.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1869024**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54 Título: **NUEVOS AGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II TRICLIQUE.**

30 Prioridad:
12.04.2005 US 670257 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2012

73 Titular/es:
**VICORE PHARMA AB
A+ SCIENCE AB/CRJ HARALDSGATAN
413 14 GÖTEBORG, SE**

72 Inventor/es:
**ALTERMAN, Mathias;
HALLBERG, Anders y
WU, Xiongyu**

74 Agente/Representante:
Urizar Anasagasti, José Antonio

ES 2 384 450 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).

DESCRIPCION

Campo de la invención

5 [0001] Esta invención se refiere a nuevos compuestos farmacéuticamente útiles, en particular compuestos que son agonistas de la angiotensina II (AngII), en especial agonistas del receptor tipo 2 AngII (en lo sucesivo, el receptor AT2), y en especial agonistas que se unen selectivamente a ese receptor. La invención se refiere además a la utilización de compuestos tales como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y las rutas de síntesis para su producción.

10 Antecedentes y técnicas previas

[0002] La hormona endógena AngII es un octapéptido lineal (ASP¹-Arg²-VAL³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Fe⁸), y es el componente activo del sistema renina-angiotensina (RAS). Es producida por el tratamiento secuencial de la pro-hormona angiotensinógena y enzima convertidora de renina y angiotensina (ACE).

15 [0003] El sistema renina-angiotensina (SRA) desempeña un papel importante en la regulación de la presión de la sangre, fluidos corporales y la homeostasis de electrolitos. Ang II ejerce estas acciones fisiológicas en muchos órganos como los riñones, las glándulas suprarrenales, el corazón, los vasos sanguíneos, el cerebro, el tracto gastrointestinal y los órganos reproductivos (de Gasparo et al, Farmacol Rev. (2000) 52, 415. - 472).

20 [0004] Dos clases principales de receptores AngII han sido identificados, y designados como el receptor tipo 1 (en lo sucesivo, el receptor AT1) y el receptor AT2. El receptor AT1 se expresa en la mayoría de órganos, y se cree que es responsable de la mayoría de los efectos biológicos de la AngII. El receptor AT2 es más frecuente que el receptor AT1 en los tejidos fetales, los ovarios adultos, la médula suprarrenal y el páncreas. Una distribución igual se presenta en el
25 cerebro y el útero (Ardaillou, J Am. Soc. Nefrol., 10, S30-39 (1999)).

[0005] Varios estudios realizados en individuos adultos parecen demostrar que, en la modulación de la respuesta después de la estimulación AngII, la activación del receptor AT2 tiene efectos opuestos a los mediados por el receptor AT1.

30 [0006] El receptor AT2 también ha demostrado estar implicado en la apoptosis y la inhibición de la proliferación celular (véase de Gasparo *et al, supra*). Además, parece jugar un papel en el control de la presión arterial. Por ejemplo, se ha demostrado en ratones transgénicos que carecen de receptores AT2 que su presión arterial estaba elevada. Por otra parte, se ha concluido que el receptor AT2 está involucrado en la conducta exploratoria, la sensibilidad al dolor y la termorregulación. Por ejemplo, se ha demostrado en ratones transgénicos que
35 carecen de receptores AT2 que su presión arterial estaba elevada. Por otra parte, se ha concluido que el receptor AT2 está involucrado en la conducta exploratoria, la sensibilidad al dolor y la termorregulación.

40 [0007] La expresión de receptores AT2 también se ha demostrado que aumenta en circunstancias patológicas, como las lesiones vasculares, cicatrización de heridas y la insuficiencia cardíaca (véase de Gasparo *et al, supra*).

[0008] Los efectos farmacológicos esperados de agonismo del receptor AT2 se describen en general en de Gasparo *et al, supra*.

[0009] Más recientemente, los agonistas de los receptores AT2 han demostrado ser de utilidad potencial en el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos del tracto digestivo, como la dispepsia y el síndrome de intestino irritable, así como el fallo multiorgánico (véase solicitud internacional de patente WO 99/43339).

[0010] Antagonistas de AngII (que se unen a la AT1 y / o receptores AT2) se han divulgado en *inter alia* las solicitudes internacionales WO 93/04045, WO 93/04046, WO 94/11379 y WO 94/28896, patentes de EE.UU. 5.312.820 y 5.512.681, solicitudes de patente europea EP 0 499 415, EP 399 731 y EP 399 732, Pandya *et al*, Bioorgánica y Química Medicinal, 9, 291-300 (2001) y Chang *et al*, Bioorgánica y Química Medicinal cartas, 4, 2787 - 2792 (1994). El uso de los compuestos descritos en estos documentos como agonistas de AngII, y, en particular, el receptor AT2, no se contempla.

[0011] Pandya *et al, supra* revela un número de compuestos 1,4- bifenil sustituidos como antagonistas de los receptores AT₁/AT₂. Sin embargo, el diagrama en la parte superior de la página 293 de ese documento sugiere erróneamente que son compuestos 1,3- bifenil sustituidos. El 1,4- sustitución se especifica en el primer párrafo de la columna de la izquierda en la página 292 en relación con la estructura presentada en la Figura 1.

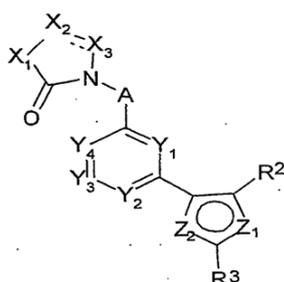
[0012] La patente de EE.UU. 5.444.067 describe compuestos que comprenden un grupo imidazolilo unido, a través de un puente de metileno, a una fracción feniltiofeno, como agonistas de AngII. El anillo de fenilo de la fracción feniltiofeno en estas moléculas es 1,4- disustituido con el tiofeno y el grupo imidazolilo (que se adjunta a través de un puente de metileno).

[0013] Más recientemente, las solicitudes internacionales de patente WO 02/96883, WO 03/064414, WO 2004/085420, WO 2004/046128, WO 2004/046141 y WO 2004/046137 han revelado varios compuestos multicíclicos como agonistas de AngII y, en particular como agonistas selectivos de los receptores AT2. En los compuestos descritos en estos documentos, un anillo central arilo es disustituido en la configuración 1,4 (para). Ninguno de estos documentos mencionan o sugieren compuestos en los que dicho grupo arilo es disustituido en la configuración 1,3 (meta).

[0014] Hemos encontrado que estos compuestos son agonistas eficaces y/o selectivos del receptor AT2 y por lo tanto se espera que encuentren utilidad en *inter alia* las situaciones anteriormente mencionadas.

Divulgación de la invención

[0015] Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



donde

5 X_1 representa -C (R^{1a}) (R^{1b}) -, -N (R^{1a}) - o -O-; la línea de puntos representa un doble enlace opcional; y en el caso de que la línea de puntos no signifique un doble enlace, X_2 y X_3 representan independientemente -C (R^{1c}) (R^{1d}) -, -N- (R^{1e}) -, -O-, -C (O) - o -C (R^{1f}) (R^{1g})-C (R^{1h}) (R^{1j}) - siempre que:

(I) cuando X_1 representa -N(R^{1a}) -, entonces X_2 y X_3 no representan ambos -N(R^{1e}) -;

10 (ii) cuando X_1 representa -O-, entonces X_2 , y X_3 y no representan ambos -O-;

(iii) cuando X_1 representa -O- y X_2 representa -N(R^{1e}) -, entonces X_3 representa -C (O) -, y

(iv) cuando X_1 representa -O- y X_3 representa -N(R^{1e}) -, 'entonces' X_2 no representa -C(R^{1c}) (R^{1d}) -, o

en el caso de que las líneas de puntos representen un doble vínculo, X_2 y X_3 representan independientemente -N- o -C(R^{1c}) -; R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , R^{1h} y R^{1j} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alquilo, alquilo Ar^1 , Het^1 , C_{1-3} alquilo- Ar^2 , C_{1-3} alquilo- Het^2 , C_{1-3} alcoxi- Ar^3 , C_{1-3} alcoxi- Het^3 , halo-, -C (O)-alquilo C_{1-6} , -C (O) - Ar^4 o C (O)- Het^4 ; Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 y Ar^4 cada uno independientemente representan un grupo arilo C_{6-10} , cada grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de =O, -OH, ciano, halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{11a}), C_{1-6} alcoxi, fenilo, -N(R^{12a}) R^{12b} , -C(O) R^{12c} , -C(O)OR^{12d}, -C(O)N(R^{12e}) R^{12f} , -N(R^{12g})C(O) R^{12h} , -N(R^{12i})C(O)N(R^{12j}) R^{12k} , -N(R^{12m})S(O)₂ R^{11b} , -S(O)_p R^{11c} , -OS(O)₂ R^{11d} y S(O)₂N(R^{12n}) R^{12p} ; Het^1 , Het^2 , y Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representan un grupo heterocíclico seleccionado de benzodioxanil, benzodioxepanil, benzofurazanil benzodioxolil, benzofuranil, benzimidazolil, benzomorfolinil, benzotiofenilo, chromanil, cinnolinil, dioxanil, furanilo, hidantoinil, imidazolilo, imidazo [1,2-a] piridinil, indolil, isoquinolinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinil, oxazolilo, ftalazinil, piperazinil, piperidinilo, purinil, piranil, pirazinil, pirazolilo, piridinil, pirimidinil, pirrolidinonil, pirrolidinilo, pirrolinil, pirrolilo, quinazolinil, quinolinilo, 3-sulfolenil, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiofenilo, tiocromanil, triazolilo y tetrazolilo, que es el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre = O, -OH, ciano, halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{11a}), alcoxi C_{1-6} , fenilo, -N(R^{12a}) R^{12b} , -C(O) R^{12c} , -C(O)OR^{12d}, -C(O)N(R^{12e}) R^{12f} , -N(R^{12g})C(O) R^{12h} , -N(R^{12i})C(O)N(R^{12j}) R^{12k} , -N(R^{12m})S(O)₂ R^{11b} , -S(O)_p R^{11c} , -OS(O)₂ R^{11d} y -S(O)₂N(R^{12n}) R^{12p} ;

35 R^{11a} a R^{11d} representan independientemente, en cada ocasión en que se usa aquí, alquilo C_{1-6} ;

R^{12a} a R^{12p} representan independientemente, en cada ocasión en que se usa aquí, H o alquilo C_{1-6} ;

p representa 0, 1 o 2; A representa -C(O) o -CH₂-;

Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 representan independientemente -CH- o -CF-;

40 Z_1 representa -CH-, -O-, -S-, -N- o -CH = CH-;

Z_2 representa -CH-, -O-, -S- o -N-;

siempre que:

(a) Z_1 y Z_2 no son el mismo;

(b) cuando Z_1 representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, entonces Z_2 sólo puede representar $-\text{CH}-$ o $-\text{N}-$; y

(c) en otro caso que no sea el caso específico en el que Z_1 representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, y Z_2 representa $-\text{CH}-$, cuando un Z_1 and Z_2 representa $-\text{CH}-$, entonces el otro representa $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

5 R_2 representa $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, o, cuando Z_1 representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, R^2 puede representar $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ o $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$;

R^3 representa alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo o di- C_{1-3} -alquilamino- C_{1-4} -alquilo; R^4 representa alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} alquilamino o di- C_{1-6} alquilamino; y

10 R^5 representa C_{1-6} alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

a cuyos compuestos y sales se hace referencia en lo sucesivo como "los compuestos de la invención".

[0016] Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácidas y sales de adición básicas. Estas sales se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo, la reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes de un ácido o una base apropiada, de forma opcional en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas estándar (por ejemplo, en vacío o por liofilización). Las sales también se pueden preparar mediante el intercambio de un contra-ion de un compuesto de la invención en la forma de una sal junto con otro contra-ion, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

[0017] A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo, y las partes alquilo de grupos alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquil-arilo, alquilo-heterocíclico, alcoxi, arilo y alcoxi heterocíclico, tal como se define en este documento pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos o tres, según el caso) de átomos de carbono, tales grupos también pueden formar parte de una cadena ramificada, y/o cíclica. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, estos grupos también pueden ser parte cíclica/acíclica. Estos grupos alquilo, y partes de grupos alquilo alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, aril-alquilo, alquilo-heterocíclicos, alcoxi arilo y alcoxi heterocíclicos también pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, no saturados. Salvo especificado en contrario, estos grupos también pueden ser sustituidos por uno o más átomos halo, y especialmente flúor.

[0018] Para evitar toda duda, grupos alcoxi y alcoxialcoxi se unen al resto de la molécula a través del/un átomo de oxígeno en ese grupo, los grupos alquilamino se unen al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno de los aminoácidos parte de ese grupo, grupos alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, alquil-arilo y alquilo heterocíclico se unen al resto de la molécula a través de la parte alquilo de dicho grupo, y grupos alcoxi, arilo y alcoxi heterocíclico se unen al resto de la molécula a través de la parte alquilo de la parte alcoxi de ese grupo.

[0019] El término "halo", cuando se utiliza aquí, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

[0020] Para evitar dudas, en los casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la invención (por ejemplo, dos o más de los sustituyentes R^{1a} a R^{1j}) puede ser la misma, las identidades reales de los sustituyentes respectivos no son interdependiente en ninguna manera. Por ejemplo, en la situación en la que dos o más de R^{1a} a R^{1j} representan C_{1-6} grupos alquilo, los grupos alquilo en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Del mismo modo, cuando grupos arilo y heterocíclicos son sustituidos por más de un sustituyente tal como se define en este documento, las identidades de los sustituyentes individuales no deben ser consideradas como interdependientes.

[0021] Grupos C_{6-10} arilo incluyen fenilo, naftilo y similares (preferentemente fenil). Sustitutos opcionales preferentes en grupos aromáticos incluyen grupos halo, $-\text{OH}$, ciano, nitro, C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}) alcoxi y, más particularmente, grupos C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}) alquilo (tales como metilo). Valores de Het^1 que pueden ser citados incluyen tiofenilo, piridinil furanilo y tiazolilo.

Valores de Het² que pueden ser citados incluyen piridinil, furanilo, tiofenilo y tiazolilo. Valores de Het³ y Het⁴ que pueden ser citados incluyen piridinil.

[0022] Los sustituyentes en los grupos Het (Het¹, Het², Het³ y Het⁴) pueden, donde sea apropiado, ser localizados en cualquier átomo en el sistema de anillo incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de grupos Het (Het¹, Het², Het³ y Het⁴) puede ser a través de cualquier átomo en el sistema de anillo, incluyendo (si procede) un heteroátomo o un átomo de cualquier anillo carbocíclico fusionado que puede estar presente como parte del sistema de anillo. Grupos Het (Het¹, Het², Het³ y Het⁴) también pueden estar en la forma *N*-o *S*-oxidada.

[0023] Los sistemas preferidos de anillo que comprenden los sustituyentes Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ incluyen grupos fenilo. Para evitar dudas, los sistemas de anillos en los compuestos de fórmula I que componen los grupos de Z₁ y Z₂, son de naturaleza aromática. En algunos casos, por ejemplo, en los casos en que uno de Z₁ y Z₂ representa -N-, el experto podrá apreciar que un átomo H adicional necesariamente puede estar unido al átomo de N, con el fin de garantizar que las normas de valencia se cumplen. Sistemas recomendados anillo que comprenden Z₁ y Z₂ son grupos oxazol, grupos tiazol, grupos piridinil, grupos furanilo y, más particularmente, grupos tiofenilo y grupos fenilo.

[0024] En este sentido, compuestos de la invención pueden presentar tautomería. Todas las formas tautoméricas y sus mezclas están incluidas en el ámbito de la invención.

[0025] Los compuestos de la invención también contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden presentar isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los estereoisómeros diferentes pueden ser aislados por la separación de una mezcla racémica u otra de los compuestos utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa, los deseados isómeros ópticos se pueden hacer por la reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no causarán racemización o epimerización, o por derivación, por ejemplo con un ácido homoquiral seguido de la separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros están incluidos en el ámbito de la invención.

[0026] Los compuestos de la invención que se pueden mencionar son aquellos en los que, cuando Z¹ representa -CH = CH-, Z² representa -CH-, R² representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁴, R³ representa *n*-propilo, Y₁, Y₂ y Y₃ representan todos -CH-, A representa -CH₂-, la línea de puntos representa un doble enlace, X₁ representa -N(R^{1a})-, X₂ representa -N-, X₃ representa -C(R^{1c})- y R^{1c} representa *n*-butilo, entonces:

(a) cuando Y₄ representa -CF- y R^{1a} representa un grupo 2-cloro, 5-acetamidofenil, entonces R⁴ no representa *t*-butoxi o etoxi, y

(b) cuando Y₄ representa -CH- y R^{1a} representa a un grupo 2-trifluorometilfenil, entonces, R⁴ no representa *t*-butoxi.

[0027] Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar son aquellos en los que:

(i) R^{1c} representa C₁₋₃ alquilo, alquilo C₅₋₆ o, preferiblemente, H, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, AR¹, Het¹, alquilo C₁₋₃-AR², C₁₋₃ alquilo-Het², alcoxi C₁₋₃-AR³, alcoxi C₁₋₃-Het³, halo, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-AR⁴ o -C(O)-Het⁴;

(ii) R^{1c} no representa *n*-butilo, o

(iii) R^{1c} representa H.

[0028] Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellas en las que:

la línea de puntos no significa un doble enlace;

X₁ representa -C(R^{1a})(R^{1b})- o -N(R^{1a})-;

X₂ representa -O-, -N(R^{1e})- o, preferiblemente, -C(R^{1c})(R^{1d})-;

X₃ representa -O-, -C(R^{1f})(R^{1g})-C(R^{1h})(R^{1j})- o, preferiblemente, -C(R^{1c})(R^{1d})- o -C(O)-;

R^{1a} representa H o alquilo C₁₋₃, tales como metilo;

R^{1b} representa alquilo C₁₋₃, tal como metilo, o, especialmente, H;

R^{1c} representa alquilo C₁₋₃, tal como metilo, o, especialmente, H;

R^{1d} representa alquilo C₁₋₃, tal como metilo, o, sobre todo, H.

[0029] Más compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

X₁ representa -CH₂-o -N(CH₃)-;

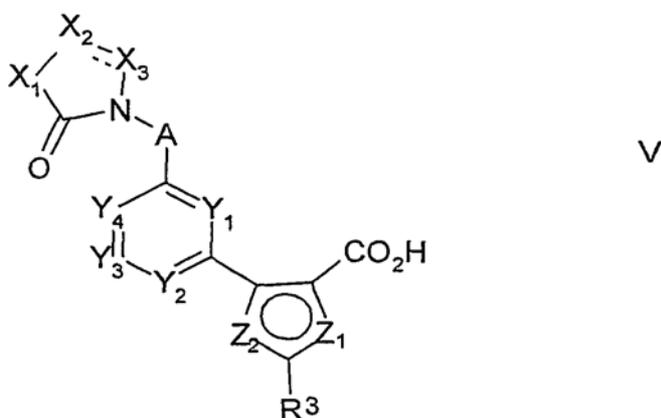
pirrolidinopiridina/trietilamina/diclorometano. Sistemas de base/disolventes preferidos para compuestos de fórmula III en la que G es $-S(O)_2$ incluyen NaOH/TF; (II) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, acoplamiento de un compuesto de fórmula II como se ha definido con un compuesto de fórmula IV,



en donde R^{4a} representa C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} -alquilo, por ejemplo, en condiciones similares a las descritas en el paso (i) anterior del proceso, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (porejemplo, 1,1'-carbonil-diimidazola, N,N' -diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N' -carbonato disuccinimidilo, benzotriazol-

1-yloxytris (dimetilamino fosfoniohexafluorofosfato, 2-(1H-benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronium hexafluorofosfato, benzotriazol-1-il-oxi-tris-hexafluorofosfato pirrolidino-fosfonio, bromotris-pirrolidinofosponium hexafluorofosfato o 2-(1H-benzotriazol-1-yl) -1,1,3,3-tetrafluorocarbonato tetrametiluronio), una base adecuada (como la mencionada en la etapa de proceso (i) anterior) y un disolvente adecuado (según mencionado en la etapa de proceso (i) anterior);

(iii) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-C(O)N(H)S(O)_2R^4$ y R^4 es como se ha definido, el acoplamiento de un compuesto de fórmula V,

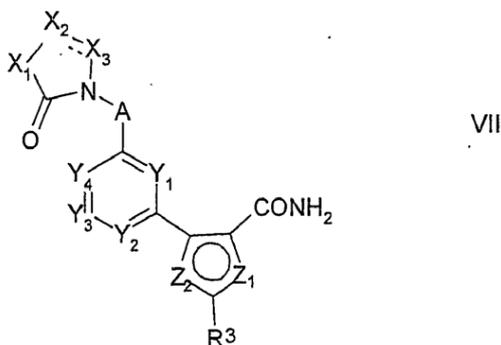


en donde la línea de puntos, X_1 , X_2 , X_3 , A, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido con un compuesto de fórmula VI,



en donde R^4 es como se ha definido, por ejemplo, en la presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (como las describe en el paso de proceso (ii) arriba), y bajo condiciones de reacción similar a las anteriormente descritas para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa C_{1-6} alcoxi C_{1-6} -alquilo (e.j. paso de proces (ii));

(iv) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-C(O)N(H)S(O)_2R^4$ y R^4 es como se ha definido, el acoplamiento de un compuesto de fórmula VII,

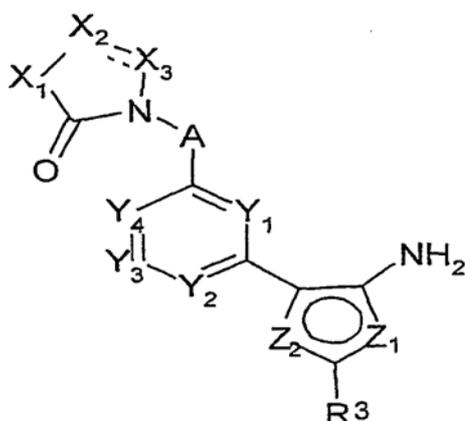


donde la línea de puntos, X_1 , X_2 , X_3 , A, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido con un compuesto de fórmula VIII,



donde R^4 es como se ha definido, por ejemplo en torno a 50°C en presencia de una base adecuada (por ejemplo, de sodio hidruro) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, TF);

(v) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-N(H)S(O)_2N(H)C(O)R^5$ y R^5 es como se ha definido, la reacción de un compuesto de fórmula IX,



IX

donde la línea de puntos, X_1 , X_2 , X_3 , A, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido con un compuesto de fórmula X,



donde R^5 es como anteriormente se ha **defmed**, por ejemplo en o alrededor de la temperatura ambiente en presencia de una adecuada base (por ejemplo, hidróxido de sodio o trietilamina) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, el benceno o diclorometano);

(vi) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-N(H)C(O)N(H)S(O)_2R^5$ y R^5 es como se ha definido, reacción de un compuesto de fórmula IX tal como se ha definido con un compuesto de fórmula XI,



donde R^x representa un grupo saliente adecuado, como un halo (por ejemplo, cloro o bromo), grupo o alcoxi (por ejemplo, alquilo- $O-C_{1-2}$) y R^5 es como se ha definido, por ejemplo, a o alrededor de la temperatura ambiente en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano). Como alternativa R^x puede representar $-OH$, en cuyo caso la reacción de acoplamiento puede ser llevada a cabo bajo condiciones tales como las descritas en relación con el proceso (ii) anterior;

(vii) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-N(H)C(O)N(H)S(O)_2R^5$ y R^5 es como se han definido, la reacción de un compuesto de fórmula IX tal como se ha definido con un isocianato compuesto de fórmula XII,



donde R^5 es como se ha definido, por ejemplo, a o alrededor de la temperatura ambiente en presencia de un adecuado disolvente orgánico (diclorometano, por ejemplo);

(viii) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa C_{1-6} alquilamino, reacción de un compuesto de fórmula II como se ha definido con un compuesto de isocianato de fórmula XIII,

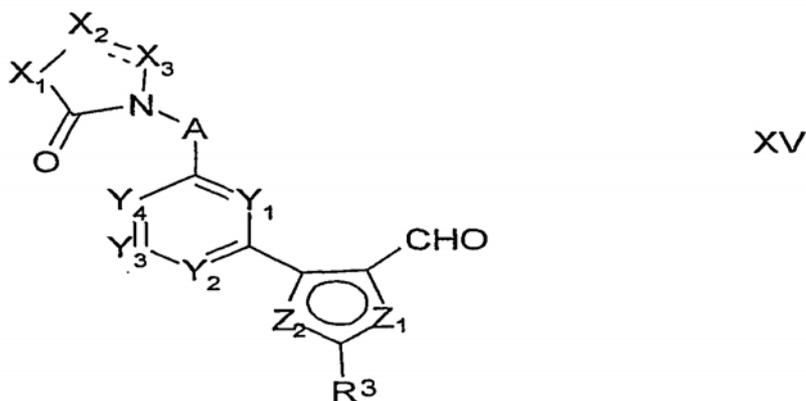


donde R^{4b} es alquilo C_{1-6} , por ejemplo, a o alrededor de la temperatura ambiente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, acetona o acetonitrilo), o (ix) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa di- C_{1-6} alquilamino, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa alcoxi C_{1-6} con un compuesto de fórmula XIV,



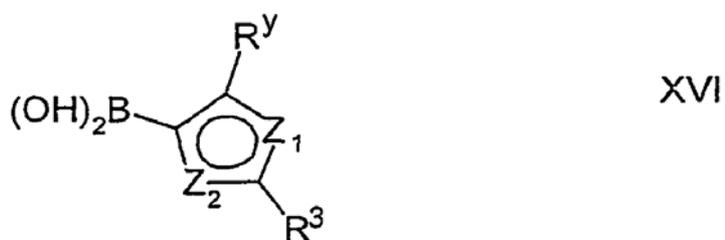
donde R^{4c} y R^{4d} representan independientemente alquilo C_{1-6} , por ejemplo, a temperatura ambiente por encima de (por ejemplo, entre los $70^\circ C$ y $100^\circ C$) en presencia de un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, tolueno).

[0035] Los compuestos de fórmula V pueden ser preparados por oxidación de un compuesto de fórmula XV,



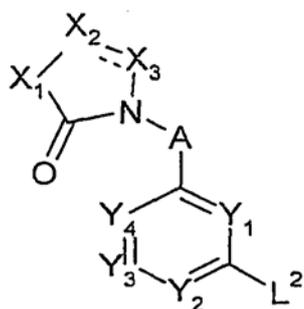
en donde la línea de puntos, X_1 , X_2 , X_3 , A , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido, por ejemplo, bajo condiciones normales de oxidación en presencia de un agente oxidante adecuado, como el permanganato de potasio o cromo (VI) óxido.

[0036] Los compuestos de las fórmulas II, VII, IX y XV, se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula XVI,



donde R^y representa $-SO_2NH_2$ (en el caso de un compuesto de fórmula II), $-CONH_2$ (en el caso de un compuesto de fórmula VII), $-NH_2$ (en el caso de un compuesto de fórmula IX), o $-CHO$ (en el caso de un compuesto de fórmula XV) y R^3 , Z_1 y Z_2 son como se han definido, o un derivado protegido del mismo, con un compuesto de fórmula XVII,

5



XVII

10

15

20

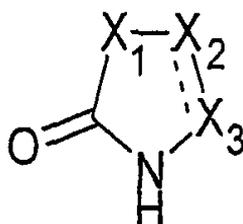
25

30

donde L^2 representa un grupo saliente adecuado, como metilsulfonato (por ejemplo, trifluorometilsulfonato), o halo, como yodo o bromo, y la línea de puntos, X_1 , X_2 , X_3 , A, Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son como se han definido, por ejemplo en la presencia de un sistema de acoplamiento catalizador apropiado (por ejemplo, un catalizador de paladio, tales como $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /ligando (donde el ligando puede ser, por ejemplo, PF_3 , $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ o 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno)) y una base adecuada. (Por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, trietilamina o di-isopropiletilamine), así como un sistema disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, etanol, dimetoximetano, dimetilformamida, dimetil éter de glicol de etileno, el agua, dioxano o mezclas de ellos). Esta reacción puede llevarse a cabo por encima de la temperatura ambiente (por ejemplo, a una temperatura alta, tal como la temperatura de reflujo del sistema disolvente que se emplea). Preferiblemente, los compuestos de fórmula XVI están protegidos en la posición de R^y antes de llevar a cabo la reacción con el compuesto de la fórmula XVII. Los grupos protectores adecuados para diferentes valores de R^y se describen más abajo. Si se emplea una versión protegida de un compuesto de fórmula XVI, esta reacción puede ser seguida por desprotección del grupo R^y bajo condiciones estándar, por ejemplo, como se describe más abajo.

35

40

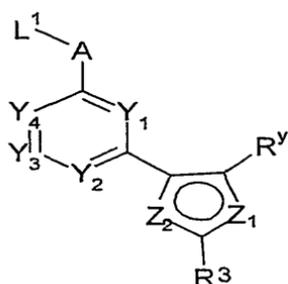


XVIII

45

donde la línea de puntos, X_1 , X_2 y X_3 son como se han definido con un compuesto de fórmula XIX,

50

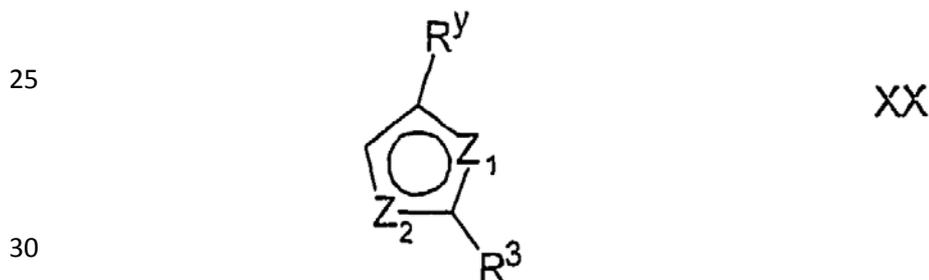


XIX

55

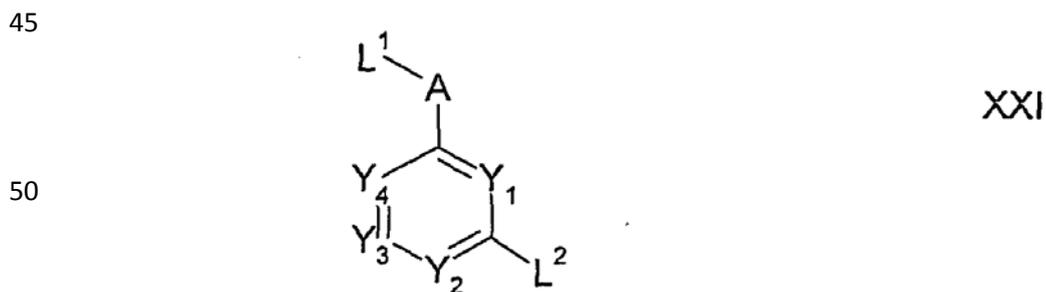
5 donde A, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂, R^y, R³ y L1 son como se han definido (L1, en particular, puede representar bromo), o un área protegida (en la parte R^y) derivado de la misma, por ejemplo en
 10 torno a, por debajo o, preferiblemente, por encima de la temperatura ambiente (por ejemplo, a 80 ° C), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, terc-butóxido de potasio, hidróxido de potasio, sodio hidróxido, carbonato de sodio, trietilamina o di-iso-
 15 propiletilamina) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo DMSO, dioxano, DMF, TF o CH₂Cl₂). En el caso de que la base no sea empleada, el experto podrá apreciar que es posible que por lo menos dos equivalentes del compuesto de fórmula XVIII tengan que ser empleados. Cuando A representa -CH₂-, las bases propicias incluyen el hidróxido de potasio y el butóxido de potasio terc-y disolventes adecuados incluyen DMSO, TF, DMF, dioxano o CH₂Cl₂. Cuando
 20 A representa -C(O) -, las bases adecuadas incluyen trietilamina y di-iso-propiletilamina y disolventes adecuados incluyen DMSO, DMF, TF y CH₂Cl₂). Los grupos protectores adecuados para diferentes valores de R^y se describen más abajo. Si se emplea una versión protegida de un compuesto de fórmula XIX, esta reacción puede ser seguida por la desprotección del grupo de R^y en condiciones normales, por ejemplo, como se describe más abajo.

[0038] Los compuestos de fórmula XVI y derivados protegidos de la misma pueden ser preparados por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XX,



35 donde R^y, R³, Z₁ y Z₂ son como se han definido, o un derivado protegido adecuado de los mismos, con un sistema reactivo que permita la introducción de -B(OH)₂ en el sistema de anillo apropiado. Sistemas adecuados de reactivos incluyen trialquilboratos (por ejemplo, tri-iso-propilborato). Estas reacciones pueden llevarse a cabo, por ejemplo, a baja temperatura (por ejemplo, entre -100 ° C y 0 ° C, por ejemplo, entre -80 ° C (por ejemplo, -78 ° C) y -10 ° C (por ejemplo, -20 ° C)) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, n-butil-litio) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, TF), seguida de la hidrólisis ácida (por ejemplo, en la presencia de HCl diluido).

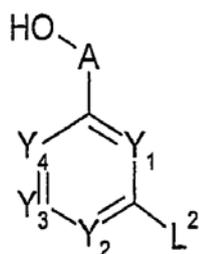
40 [0039] Los compuestos de fórmula XVII pueden prepararse mediante técnicas estándar, por ejemplo por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula XVIII como se ha definido con un compuesto de fórmula XXI,



donde A, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, L¹ y L² son como se han definido, por ejemplo, bajo condiciones similares a las descritas anteriormente en relación con la preparación de compuestos de las fórmulas II, VII, IX y XV (segundo proceso).

5 [0040] Los compuestos de fórmula XIX pueden ser preparados por analogía con los procesos descritos en la patente de EE.UU. 5.312.820, la solicitud de patente en el Reino Unido GB 2281298, y/o por la reacción de un compuesto de fórmula XVI como se ha definido con un compuesto de fórmula XXII,

10



XXII

15

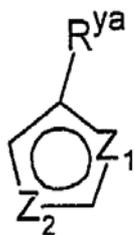
20 donde A, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, L¹ y L² son como se han definido, por ejemplo, bajo condiciones similares a las descritas anteriormente en relación con la preparación de compuestos de las fórmulas II, VII, IX y XV (primer proceso), seguido por la conversión del grupo OH en el intermedio resultante de un grupo apropiado saliente, por ejemplo, L¹ (en el caso donde A es -CH₂ -y L¹ es bromo, la conversión puede ser llevada a cabo por reacción con CBr₄, por ejemplo, a o alrededor de la temperatura ambiente en la presencia de una base (trifenilfosfina por ejemplo) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DMF). Por otra parte, el grupo hidroxilo se puede convertir a un grupo sulfonato de salida (por ejemplo, mesilato o triflato) mediante el empleo de un reactivo adecuado (por ejemplo, un sulfonilo halogenuros, tales como cloruro de tosilo, cloruro o anhídrido mesilo triflico), de manera similar, cuando A representa -C(O) - y L¹ representa Cl, el ácido intermedio se puede reaccionar con SOCl₂ en benceno o en tolueno, o con cloruro de oxalilo en DCM).

25

30 [0041] Los compuestos de fórmula XX están disponibles aplicando técnicas conocidas. Por ejemplo:

(a) Compuestos de fórmula XX en los que R^y representa -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂ o -CHO, y derivados protegidos del mismo, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXIII,

35



XXIII

40

45

donde R^{ya} representa -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂ o -CHO y Z₁ y Z₂ son como se han definido, o un derivado protegido de los mismos, con un compuesto de fórmula XXIV,

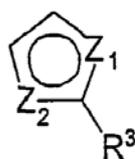


50

donde L³ representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato o halo, como bromo o yodo) y R³ es como se ha definido, por ejemplo por debajo de la temperatura ambiente (por ejemplo, entre alrededor de -35 ° C y alrededor de -85 ° C), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, litio n-butilo) y un disolvente apropiado (por ejemplo, TF).

55

(b) Los compuestos de fórmula XX en el que R^y es -S(O)₂NH₂ y N-derivados protegidos del mismo, se pueden preparar por reacción de un compuesto apropiado de la fórmula XXV,



XXV

5

donde R^3 , Z_1 y Z_2 son como se han definido con un reactivo apropiado para la introducción de un grupo $S(O)_2NH_2$ en el sistema de anillo apropiado (por ejemplo, ácido clorosulfónico, o cloruro de tionilo en presencia de una adecuada base fuerte (por ejemplo, de litio butílico)), seguido por la reacción de la resultante intermedia con amoníaco, o un derivado protegido del mismo (por ejemplo, terc-butilamina), en condiciones que son bien conocidas para los expertos en la materia.

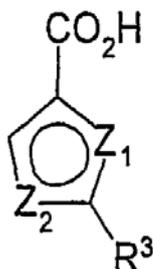
(c) Algunos derivados protegidos (por ejemplo, alquilo, como el C_{1-6} , por ejemplo terc-butilo, derivados protegidos) de compuestos de fórmula XX en el que R^y representa $-C(O)NH_2$ se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXV como se ha definido, con un compuesto de fórmula XXVI,



en donde R^Z representa un grupo apropiado de protección, tal como un grupo alquilo, incluyendo alquilo C_{1-6} , por ejemplo, terc-butilo, por ejemplo, a baja temperatura (por ejemplo, $-78^\circ C$ a los $0^\circ C$), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, litio n-butilo) y un disolvente apropiado (por ejemplo, TF).

(d) Algunos derivados protegidos (por ejemplo, alquilo, como el C_{1-6} , por ejemplo terc-butilo, derivados protegidos) de compuestos de fórmula XX en el que R^y representa $-C(O)NH_2$ también se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXVII,

25



XXVII

30

donde R^3 , Z_1 y Z_2 son como se han definido con un alquilo protegido (por ejemplo, (un ejemplo C_{1-6}), como terc-butilprotegido) derivado del amoníaco (por ejemplo, terc-butilamina) bajo condiciones de acoplamiento estándar (véase, por ejemplo, los descritos para la preparación de los compuestos de la fórmula I (fase de elaboración (iii))). Los compuestos de fórmula XXVII son conocidos en la técnica o se pueden preparar por medio de técnicas estándar, por ejemplo la oxidación del correspondiente compuesto de la fórmula XX en la que R^y es $-CHO$ por ejemplo bajo las condiciones descritas anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula V.

(e) Los compuestos de la fórmula XX en la que R^y es $-NH_2$, Z_1 representa $-CH=CH-$ y Z_2 representa $-CH-$, y N-derivados protegidos de los mismos, se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula XXV en la que Z_1 representa $-CH=CH$ y Z_2 representa $-CH-$ con un sistema adecuado de reactivos para la introducción de un grupo aldehído en el benceno anillo (por ejemplo, $Zn(CN)_2$ y HCl o, preferiblemente, $TiCl_4/CHCl_3$, o $SnCl_4/CH_2Cl_2$ o 1,3,5,7-azaadamantane/TFA) bajo las condiciones de reacción estándar, seguido por (si procede) la protección del benzaldehído resultante en condiciones estándar.

(f) Los compuestos de la fórmula XX en la que R^y es $-NH_2$, Z_1 representa $-CH=CH$ y Z_2 representa $-CH-$, y la N-derivados protegidos de los mismos, se pueden preparar por nitración de un compuesto de la fórmula XXV en la que Z_1 representa $-CH=CH-$ y Z_2 representa $-CH-$, seguido de la reducción del nitrobenzato resultante y (si procede) la protección del aminobenceno resultante, todos estos pasos podrían llevarse a cabo bajo condiciones normales.

50

[0042] Los compuestos de las fórmulas III, IV, VI, VIII, X, XI, XII, XIII, XIV, XVIII, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI y XXVII están disponibles en el comercio, son conocidos en la literatura, o se pueden obtener ya sea por analogía con los procesos descritos en este documento, o por procedimientos convencionales de síntesis, de materiales de partida de fácil disponibilidad con los reactivos y las condiciones de reacción. Los compuestos de la invención pueden ser aislados de sus mezclas de reacción utilizando técnicas convencionales.

[0043] Se observará por los expertos en la materia que, en los procesos descritos más arriba y más abajo, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos mediante los grupos de protección.

[0044] Los grupos funcionales que es conveniente proteger incluyen sulfonamido, amido, amino y aldehídos. Disponibilidad de grupos protectores de sulfonamido, amido y aminoácidos incluyen terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonil (Teoc) o terc-butilo. Los grupos protectores adecuados para aldehídos incluyen alcoholes, como el metanol o el etanol, y dioles, tales como 1,3-propanodiol o, preferiblemente, 1,2-etanodiol (para la formación de un acetal cíclico).

[0045] La protección y la desprotección de los grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de una reacción en los citados esquemas.

[0046] Los grupos protectores pueden ser eliminados de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en el campo y como se describe más abajo. Por ejemplo, los compuestos protegidos/intermedios descritos en este documento pueden ser convertidos químicamente a compuestos sin protección con técnicas estándar de desprotección (por ejemplo, utilizando un ácido prótico o un ácido de Lewis tales como el ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido toluensulfónico, tricloruro de boro o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$).

[0047] Las personas expertas en la materia apreciarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención de manera alternativa, y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos individuales del proceso mencionado anteriormente se pueden realizar en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden realizar en una etapa diferente en la ruta general (es decir, los sustituyentes se pueden agregar y/o las transformaciones químicas realizadas sobre, productos intermedios diferentes a los mencionados anteriormente en relación con una reacción particular). Esto puede negar, o hacer necesario, la utilización de grupos protegidos.

[0048] El tipo de química implicada determinará la necesidad y el tipo, de los grupos de protección, así como la secuencia para llevar a cabo la síntesis.

[0049] El uso de grupos protectores se describe en detalle en "grupos de protección en Química Orgánica", editado por FAJ McOmie, Plenum Press (1973) y "Grupos de protección en Síntesis Orgánica", tercera edición, TW Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Usos Médicos y Farmacéuticos

[0050] Los compuestos de la invención son útiles debido a que poseen una actividad farmacológica. Los compuestos de la invención, por lo tanto son indicados como farmacéuticos.

[0051] Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona así los compuestos de la invención para uso como productos farmacéuticos.

[0052] En particular, los compuestos de la invención son agonistas de AngII, más concretamente, son agonistas del receptor AT₂, y, sobre todo, son agonistas selectivos de ese sub-receptor, por ejemplo, como se puede demostrar en las pruebas descritas a continuación.

[0053] Los compuestos de la invención se espera puedan ser útiles en esas condiciones en las que la producción de endógenos de AngII es deficiente y/o cuando un aumento en el efecto de AngII sea conveniente o necesario.

[0054] Los compuestos de la invención se espera sean útiles en las condiciones en las que los receptores AT₂ son expresados y su estimulación es conveniente o necesaria.

[0055] Los compuestos de la invención son más indicados para el tratamiento de las condiciones caracterizadas por la vasoconstricción, el aumento en el crecimiento celular y/o la diferenciación, el aumento de la contractilidad cardíaca, el aumento de la hipertrofia cardiovascular, y/o el aumento de la retención de líquidos y electrolitos.

[0056] Los compuestos de la invención son más indicados para el tratamiento de los trastornos relacionados con el estrés, y/o en la mejora de la microcirculación y/o mecanismos de protección de la mucosa.

5 [0057] Por lo tanto, los compuestos de la invención se espera sean útiles en el tratamiento de los trastornos, que pueden ser caracterizados como se indicó anteriormente, y que son, por ejemplo, el tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular, el tracto respiratorio, los riñones, los ojos, el sistema reproductor femenino (ovulación) y el sistema nervioso central (SNC).

10 [0058] Los trastornos del tracto gastrointestinal que pueden ser mencionados incluyen esofagitis, esófago de Barrett, úlceras gástricas, úlceras duodenales, dispepsia (incluyendo la dispepsia no ulcerosa), reflujo gastro-esofágico, el síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pancreatitis, trastornos hepáticos (como hepatitis), la enfermedad de la vesícula biliar, múltiples insuficiencias de órganos (MIO) y la sepsis. Otros trastornos gastrointestinales que pueden ser mencionados incluyen xerostomía, gastritis, gastroparesia, hiperacidez, trastornos del tracto biliar, coelicia, enfermedad de Crohn, colitis
15 ulcerosa, diarrea, estreñimiento, cólicos, disfagia, vómitos, náuseas, indigestión y el síndrome de Sjögren.

[0059] Los trastornos de las vías respiratorias que se pueden mencionar son los trastornos inflamatorios, como el asma, enfermedades obstructivas del pulmón (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neumonía, hipertensión pulmonar y síndrome de dificultad
20 respiratoria en adultos.

[0060] Las enfermedades de los riñones que pueden mencionarse son la insuficiencia renal, la nefritis y la hipertensión renal.

[0061] Los trastornos de los ojos que pueden mencionarse son la retinopatía diabética, la retinopatía del prematuro y la microvascularización de retina.

25 [0062] Los trastornos del sistema reproductivo femenino que se pueden citar es la disfunción ovulatoria.

[0063] los trastornos cardiovasculares que pueden mencionarse son la hipertensión, la hipertrofia cardiaca, la insuficiencia cardiaca, la aterosclerosis, la trombosis arterial, la trombosis venosa, la disfunción endotelial, las lesiones del endotelio, la estenosis posterior a la dilatación con balón, la angiogénesis, las complicaciones de la diabetes, la disfunción
30 microvascular, la angina de pecho, las arritmias cardiacas, las claudicaciones intermitentes, la preeclampsia, el infarto de miocardio, el reinfarto, las lesiones isquémicas, la disfunción eréctil y la proliferación de la neoíntima.

[0064] Los trastornos del sistema nervioso central que pueden ser citados incluyen las disfunciones cognitivas, los trastornos de la ingesta de alimentos (hambre/saciedad) y la sed, el accidente cerebrovascular, la hemorragia cerebral, la embolia cerebral y el infarto cerebral.

[0065] Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la modulación del metabolismo del crecimiento y la proliferación, por ejemplo en el tratamiento de los trastornos hipertróficos, la hiperplasia de próstata, las enfermedades autoinmunes, la psoriasis, la
40 obesidad, la regeneración neuronal, la curación de las úlceras, la inhibición de la hiperplasia del tejido adiposo, la madre de diferenciación y proliferación celular, el cáncer (por ejemplo en el tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón, etc.), la apoptosis, los tumores (en general) y la hipertrofia, la diabetes, las lesiones neuronales y el rechazo del órgano.

[0066] Los compuestos de la invención son indicados tanto en la terapéutica y/o el tratamiento profiláctico de las anteriores condiciones.

[0067] Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un uso de un compuesto de la invención en un método de tratamiento de una condición en la que la producción endógena de angiotensina II es deficiente, y/o una condición en la que un aumento en el efecto de angiotensina II es conveniente o necesario, y/o una condición en la que los
50 receptores AT2 se expresan y su estimulación es conveniente o necesaria, el método comprendiendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a una persona que sufre, o susceptibles a esta condición.

[0068] Los compuestos de la invención, normalmente se administran por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, por vía rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, por cualquier otra vía
55 parenteral o por inhalación, en una dosificación farmacéutica aceptable.

[0069] Cuando la afección a tratar es la insuficiencia múltiple de órganos, la vía de administración preferida es parenteral (por ejemplo, por inyección). De lo contrario, la vía de administración preferida para los compuestos de la invención es oral.

5 [0070] Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos, pero son preferiblemente administrados por una vía de formulaciones farmacéuticas conocidas, incluyendo tabletas, cápsulas o elixires para la administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones estériles o suspensiones para la administración parenteral o por vía intramuscular, y similares.

10 [[0071] Tales formulaciones pueden ser preparadas de acuerdo con la norma y/o la práctica farmacéutica aceptada.

[0072] Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona así una formulación farmacéutica incluyendo un compuesto de la invención, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 [0073] Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en combinación con otros agonistas AT2 que son conocidos en la materia, así como en combinación con antagonistas del receptor AT1 que se conocen en la materia, tales como losartán, o en combinación con un inhibidor de la angiotensina convertidora de enzima (ACE).

[0074] Según un aspecto más de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende:

20 (A) un compuesto de la invención y
(B) un antagonista del receptor AT1, o un inhibidor de ACE,
donde cada uno de los componentes (A) y (B) es formulado en conjunción con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

25 [0075] Tal combinación de productos sirve para la administración del compuesto de la invención junto con un receptor antagonista AT1, o un inhibidor de la ACE, y por lo tanto puede ser presentada ya sea como formulaciones separadas, en donde por lo menos una de esas formulaciones comprende compuestos de la invención, y al menos uno comprende un antagonista receptor AT1, o un inhibidor de ACE, o puede ser presentado (es decir, formulado) como una preparación combinada (es decir, presentada como una formulación individual
30 incluyendo los compuestos de la invención y el antagonista del receptor AT1 o inhibidor de la ACE).

[0076] Por lo tanto, se facilita además:

35 (1) una formulación farmacéutica incluyendo un compuesto de la invención y un antagonista del receptor AT1, o un inhibidor ACE, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente-aceptable; y

(2) un kit de piezas que abarcan componentes:

40 (a) una formulación farmacéutica incluyendo un compuesto de la invención, en mezcla con un adyuvante diluyente, o portador farmacéuticamente aceptable; y

(b) una formulación farmacéutica incluyendo un antagonista del receptor AT1, o un inhibidor de la ACE, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable,

cuyos componentes (a) y (b) son cada uno proporcionados de forma adecuada para la administración en conjunto con el otro.

45 [0077] Dependiendo de la enfermedad y el paciente a tratar y la vía de administración, los compuestos de la invención pueden ser administrados en dosis variables.

[0078] Aunque las dosis variarán de paciente a paciente, las dosis diarias adecuadas están en el rango de 1 a 1000 mg por paciente, administradas en dosis únicas o múltiples. Las dosis diarias preferidas se encuentran en el rango de 2,5 a 250 mg por paciente.

50 [0079] Las dosis individuales de los compuestos de la invención pueden estar en el rango de 1 a 100 mg.

[0080] En cualquier caso, el médico, o el experto, será capaz de determinar la dosis efectiva más adecuada para un paciente, que puede variar con la condición con que va a ser tratada, así como la edad, peso, sexo y la respuesta del paciente en particular a tratar. Las dosis mencionadas anteriormente son ejemplos del promedio; puede, por supuesto, haber casos

individuales en donde sea necesaria una dosificación mayor o menor, y que están dentro del objetivo de esta invención.

[0081] Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que se unen selectivamente a, y exhiben actividad agonista en, el receptor AT₂. En los compuestos que "se unen selectivamente" al receptor AT₂, incluimos que la relación de afinidad con el compuesto de referencia (AT₂: AT₁) sea al menos 5:1, preferiblemente al menos 10:1 y más preferiblemente por lo menos 20:01

[0082] Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de ser más eficaces que, menos tóxicos que, con acción más prolongada que, más potentes que, producen menos efectos secundarios que, se absorben más fácilmente que, y/o tienen un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, una mayor biodisponibilidad oral y/o un menor aclaramiento) que, y/o tiene otras propiedades farmacológicas útiles, físicas o químicas, compuestos conocidos en este campo.

15 **Pruebas Biológicas**

[0083] Los siguientes procedimientos de prueba pueden ser empleados.

Prueba A

Ensayo de unión del Receptor usando Receptor AT₁ de Membrana de Hígado de rata

[0084] Las membranas de hígado de rata fueron preparadas de acuerdo con el método de Dudley et al (Mol. Farmacol. (1990) 38, 370). La unión de [¹²⁵I] Ang II a las membranas se llevó a cabo en un volumen final de 0,5 mL conteniendo 50 mM Tris-HCl (f 7.4), 100 mM NaCl, 10 mM de MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.025% bacitracina, 0.2% de BSA (albúmina de suero bovino), hígado homogeneizado correspondiente a 5 mg de peso del tejido original, [¹²⁵I] Ang II (70 000 cpm, 0,03 nM) y concentraciones variables de la sustancia de ensayo. Las muestras fueron incubadas a 25 ° C durante 1 h, y la unión fue terminada por filtración a través de hojas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B usando una cosechadora celular Brandel. Los filtros fueron lavados con 4 X 2 mL de Tris-HCL (f7.4) y transferidos a tubos. La radiactividad fue medida en un contador gamma. Las características del receptor AT₁ vinculante de la Ang II se determinaron mediante el uso de seis concentraciones diferentes (0,03-5 nmol / L) del [¹²⁵I]AngII etiquetado. La vinculación inespecífica fue determinada en la presencia de 1 μM Ang II. La vinculación específica fue determinada restando la unión no específica del total [¹²⁵I] AngII unido. La constante de disociación ($K_d = 1,7 \text{ } 0,1 \text{ nM}$, $[L] = 0,057 \text{ nM}$) fue determinada por el análisis Scatard de datos obtenidos con Ang II utilizando GraFit (Eritacus Software, Reino Unido). Los datos relativos se ajustaron mejor con un punto de ajuste. Todos los experimentos fueron realizados al menos por triplicado.

Prueba B

Ensayo de unión del receptor utilizando Receptor AT₂ de Membrana Miometral Porcina

[0085] Se prepararon membranas miometriales a partir del útero porcino según el método de Nielsen et al (Clin. Exp. Farm. Fys.. (1997) 24, 309). Cualquier posible interferencia que pudiera aparecer por la unión del compuesto a los receptores AT₁ fue bloqueada por la adición de 1 μM de un inhibidor selectivo AT₁. La unión de [¹²⁵I] Ang II a las membranas se llevó a cabo en un volumen final de 0,5 mL conteniendo 50 mM Tris-HCl (f 7.4), 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.025% bacitracina, 0,2% de BSA, homogeneizado correspondiendo a 10 mg del peso del tejido original, [¹²⁵I] Ang II (70 000 cpm, 0,03 nM) y concentraciones variables de sustancia de ensayo. Las muestras fueron incubadas a 25 ° C durante 1 h, y la unión fue terminada por filtración a través de las hojas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B usando un recolector de células Brandel. Los filtros se lavaron con 3 x 3 ml de Tris-HCl (f 7.4) y fueron transferidos a los tubos. La radiactividad fue medida en un contador gamma. Las características de unión de Ang II al receptor AT₂ fueron determinadas mediante el uso de seis concentraciones diferentes (0,03-5 nmol/L) de AngII [¹²⁵I] etiquetado. La vinculación no específica se determinó en presencia de 1 μM Ang II. La vinculación específica fue determinada restando la unión no específica del AngII [¹²⁵I] total consolidado. La constante de disociación ($K_d = 1,7 \text{ } 0,1 \text{ nM}$, $[L] = 0,057 \text{ nM}$) fue determinada por análisis Scatard de datos obtenidos con Ang II utilizando GraFit (Eritacus Software, Reino Unido). Se mejoraron los datos

de unión con ajuste en un sitio. Todos los experimentos fueron realizados al menos por triplicado.

Prueba C

Ensayo de Secreción Duodenal Mucosal Alcalina

5 [0086] Los compuestos fueron expuestos a la mucosa duodenal en ratas anestesiadas-barbituradas preparadas para la valoración in situ de la secreción alcalina de la mucosa duodenal, de acuerdo con la metodología descrita por Flemström et al en Am. J Fysiol. (1982) 243, G348.

[0087] La invención es ilustrada a través de los siguientes ejemplos.

10 Ejemplo 1

N-Butiloxicarbonilo-3-(3-pirrolidina-2,5-diona-1-ilmetilfenil)-5-iso-butil-tioneneo-2-sulfonamida

(a) N-terc-Butiltiofeno-2-sulfonamida

15 [0088] Cloruro de tiofeno-2-sulfonil (15 g, 0,082 mol) fue disuelto en CHCl_3 (200 ml) bajo atmósfera de N_2 y luego enfriado a 0°C . *terc*-Butilamina (25,9 ml, 0,246 mol) disuelto en CHCl_3 (50 mL) añadido posteriormente gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue removida durante 1 hora a temperatura ambiente y luego a reflujo durante 10 minutos. El tolueno (700 ml) fue añadido y la fase orgánica lavada con agua (3 x 50 mL), secada y concentrada *al vacío*. El producto sub-título se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

20 $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3): 7.60 (1H, dd, J = 1.3, 3.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 1.3, 5.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 5.0, 3.8 Hz), 5.13 (1H, m), 1,24 (9H, m). $^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3): 145.0, 131.7, 131.2, 127.0, 55.1, 29.9

(b) 5-iso-Butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

25 [0089] *N-terc*-Butiltiofeno-2-sulfonamida (10 g, 0,046 mol, consulte el paso (a) anterior) fue disuelto en TF (85 mL) bajo N_2 y luego enfriado a -78°C . *n*-BuLi (1,6 M, 76,9 ml, 0.12 mol) fue añadido *a través de* una jeringa. La mezcla de reacción fue removida a -78°C durante 30 min. y luego a -40°C durante 2 h. Yodo-2-metilpropano (10,5 ml, 0,09 mol) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue removida durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue inactivada con NH_4Cl (aq.) y extraída con EtOAc. La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera y secada y fue concentrada *en vacío*. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc (10:1)) para dar el subtítulo compuesto en 55% de rendimiento (7,0 g, 0,025 mol).

30 $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3): 7.43 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3,8 Hz), 4.83 (1H, m), 2.67 (2H, d, J = 7 Hz), 1,88 (1H, m), 1,26 (9H, m), 0,93 (6H, J = 6,6 Hz). $^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3): 145.0, 131.7, 131.2, 127.0, 55.1, 29.9.

c) 5-iso-butil-2 (N-terc-butilaminosulfonil) ácido tiofeno-3-bórico

35 [0090] 5-iso-Butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (10,6 g, 0,039 mol, ver paso (b) anterior) fue disuelto en TF (165 mL) bajo N_2 y luego enfriado a -78°C . *n*-BuLi (1,6 M, 60,19 ml, 0,096 mol) fue añadido a través de una jeringa. La reacción de mezcla fue removida a -20°C durante 4 h. El tri-iso-propilborate (13,3 ml, 0,058 mol) fue después añadido, a través de una jeringa y la reacción de mezcla fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue parada con 2 M de HCl (20 mL). La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada y concentrada *en vacío*. El producto fue utilizado sin purificación adicional.

45 MS (ESI) + m / z: 236,8

(d) 3-(3-Hidroximetilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

40 [0091] Una mezcla de alcohol *m*-bromobencilo (1,05 g, 5,80 mmol), 5-iso-butil-2 (N-terc-butilaminosulfonil) tiofeno-ácido bórico 3 (2,41 g, 7,55 mmol, vea el paso (c)), Pd (PF_3)₄ (270 mg, 0,235 mmol), NaOH (19,1 ml, 1,5 M ac, el 28,6 mmol), EtOH (5,0 ml) y tolueno (30 mL) fue removido bajo N_2 a 90°C durante 4 h. Después del enfriamiento, fue agregada agua (10 ml) a la mezcla de reacción y esta fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica combinada fue secada y concentrada en vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna (EtOAc / hexano, 30:70) para dar un compuesto subtítulo en forma de jarabe incoloro en 57% de rendimiento (1,26 g, 3,31 mmol).

^1H NMR δ (CDCl_3): 0.96 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.82 a 2.00 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3.28 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.81 (s br, 1H), 6.76 (s, 1H), 7,30 a 7,50 (m, 3H), 7.64 (s, 1H).

^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.1, 29.4, 30.4, 39.1, 54.4, 64.6, 127.1, 127.8, 128.5, 129.0, 134.9, 136.2, 141.2 143.2, 148.2. MS (ESI) m/z : 382 ($M + 1$) $^+$.

IR v (puro, cm^{-1}): 3498, 3286, 2958, 2870, 1465, 1313.

Anal. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_2$: C, 59,81; H, 7.13; N, 3.67. Encontrado: C, 60,05; H, 7,31; N, 3.90.

(e) 3-(3-Bromometilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0092] Una mezcla de 3-(3-hidroximetilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (246 mg, 0.644 mmol; ver paso (d)), CBr_4 (534 mg, 1,61 mmol) y PF_3 (422 mg, 1.61 mmol) en DMF (5.0 mL) fue removida a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (10 ml) a continuación, y la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo. El combinado fase orgánica fue lavado con agua, secado y concentrado al vacío. El producto bruto fue purificado en cromatografía de columna (Hex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto sub-título como un sólido blanco en 95% de rendimiento (273 mg, 0.612 mmol).

^1H NMR δ (CDCl_3): 0,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 0.98 (s, 12H), 1.84-2.00 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4.18 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7,37-7,44 (2H, m), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.69 (s br, 1H).

^{13}C RMN δ (CDCl_3): 22.2, 29.5, 30.5, 33.3, 39.2, 54.4, 128.6, 128.8, 128.97, 129.02, 129.7, 135.5, 136.8, 138.3, 142.1, 148.5.

MS (ESI) m/z : 444 ($M + H$) $^+$ 446 ($(M + H)^+ + 2$).

IR v (puro, cm^{-1}): 3296, 2969, 2870, 1586, 1452, 1303.

Anal. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2\text{S}_2$: C, 51,34; H, 5,90; N, 3.15. Se encuentra: C, 51,44; H, 6,02; N, 3.22.

(f) 3-(3-Pirrolidina-2,5-diona-1-ilmetilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0093] A una solución de succinimida (66.6 mg, 0.672 mmol) en DMSO (1 mL) y *t*-BuOK (52,8 mg, 0.470 mmol), que había sido removida durante 40 min a temperatura ambiente, se le añadió una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (99.5 mg, 0.224 mmol, vea el paso (e)) en DMSO (1 mL) gota a gota. La mezcla de reacción fue removida durante 1 hora a temperatura ambiente y luego diluida con CH_2Cl_2 (15 ml). La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre MgSO_4 anhidro), concentrada *al vacío*, y con el residuo purificado mediante cromatografía flash MeOH: CH_2Cl_2 (3:97) como eluyente para dar el compuesto subtítulo en 94% de rendimiento en forma de jarabe incoloro (97.1 mg, 0.210 mmol).

^1H NMR δ (CDCl_3): 0,90 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,80 a 2,00 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 4.59 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7,26-7,44 (m, 3H), 7.58 (m, 1H).

^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.1, 28.4, 29.2, 30.4, 39.1, 41.7, 54.0, 126.6, 127.1, 127.2, 128.2, 128.7, 135.0, 135.5, 136.7, 142.1, 148.3, 178.1.

IR v (puro, cm^{-1}): 3306, 3058, 2960, 1708, 1702, 1428, 1400, 1321.

MS (ESI) m/z : 463 ($M + H$) $^+$.

Anal. Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 59,71; H, 6,54; N, 6.06. Encontrado: C, 59,91; H, 6,74; N, 5.94.

(g) N-Butiloxicarbonilo-3-(3-pirrolidina-2,5-diona-1-ilmetilfenil)-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0094] A una solución de 3-(3-pirrolidina-2,5-diona-1-ilmetilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (95.0 mg, 0.205 mmol, vea el paso (f)) en CH_2Cl_2 (2 mL) fue añadido BCL_3 (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada *en vacío*. Se añadió agua (5 mL) al residuo y éste fue después extraído con EtOAc. La fase orgánica combinada fue lavada con agua y salmuera, secada (sobre MgSO_4 anhidro) y concentrada en vacío. Al producto bruto disuelto en piridina (1.5 mL) fue agregada pirrolidinopiridina (91.3 mg, 0.616 mmol) y butilo cloroformiato (261.1 μL , 2.05 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. El ácido cítrico (3 mL, 10% aq) fue añadido a la mezcla de reacción, la cual fue después extraída luego con EtOAc, secada (sobre MgSO_4 anhidro), concentrada *en vacío*, y el residuo fue purificado mediante

CLSM (Cromatografía Líquida Espectro de masas; 25-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del título en el 76% de rendimiento, más de dos pasos, (79,1 mg, 0,156 mmol).

¹H NMR δ (CDCl₃): 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,16-1,34 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 1H), 2,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,77 (s, 4H), 4,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,24-7,42 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,6, 18,7, 22,2, 28,4, 30,4, 30,5, 39,3, 42,3, 66,6, 127,8, 128,5, 128,6, 128,9, 129,0, 131,1, 134,1, 135,2, 144,9, 150,4, 151,6, 178,2.

IR v (puro, cm⁻¹): 3202, 2960, 2934, 2872, 1749, 1701, 1433, 1402, 1345, 1159.

MS (ESI) *m/z*: 507 (M + H)⁺.

Anal. Calcd. para C₂₄H₃₀N₂O₆S₂: C, 56,90; H, 5,97; N, 5,53. Encontrado: C, 56,76; H, 5,89; N, 5,51.

Ejemplo 2

N-Butiloxicarbonilo-3-(3-pirrolidina-2-uno-1-ilmetilfenil)-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 3-(3-pirrolidina-2-one-1-ilmetilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0095] A una solución de 2-pirrolidona (26,5 mg, 0,312 mmol) en DMSO (1 ml) y, *t*-BuOK (48,9 mg, 0,436 mmol) que había sido removida durante 40 min a temperatura ambiente, fue añadida una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butyl-*N*-terc-butiltiofeno-2 sulfonamida (92,3 mg, 0,208 mmol, véase el ejemplo 1 (e)) en DMSO (1 mL) gota a gota. La reacción de mezcla fue removida durante 1 hora a temperatura ambiente y luego diluida con CH₂Cl₂ (15 mL). La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre anhídrido MgSO₄), concentrada *en vacío*, y el residuo purificado mediante cromatografía flash usando MeOH: CH₂Cl₂ (2:98) como eluyente para dar el compuesto subtítulo en 77% de rendimiento en forma de jarabe incoloro (72,3 mg, 0,161 mmol).

¹H NMR δ (CDCl₃): 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,96 (s, 9H), 1,82-1,98 (m, 1H), 2,00-2,14 (m, 2H), 2,51 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,96 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,60 (s, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 17,9, 22,1, 29,4, 30,5, 30,8, 39,1, 46,5, 47,9, 54,1, 127,1, 127,40, 127,45, 128,4, 128,6, 135,0, 136,7, 136,9, 142,1, 148,0, 176,2.

IR v (puro, cm⁻¹): 3206, 3058, 2960, 2871, 1671, 1465, 1434, 1313.

MS (ESI) *m/z*: 449 (M + H)⁺.

Anal. Calcd. para C₂₃H₃₂N₂O₃S₂: C, 61,57; H, 7,19; N, 6,24. Encontrado: C, 61,56; H, 7,31; N, 6,20.

(b) N-butiloxicarbonilo-3-(3-pirrolidina-2-one-1-ilmetilfenil)-5-iso-butyl-tiofeno-2-sulfonamida

[0096] A una solución de 3-(3-pirrolidina-2-one-1-ilmetilfenil)-5-iso-butyl-*N*-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (66,7 mg, 0,149 mmol, vea el paso (a)) en CH₂Cl₂ (2 mL) fue añadida BCL₃ (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción fue removida durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada *en vacío*. Agua (5 ml) fue añadida al residuo y este fue después extraído con EtOAc. La fase orgánica combinada fue lavada con agua y salmuera, secada (sobre anhídrido MgSO₄) y concentrada *en vacío*. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 mL) fue agregado pirrolidinopiridina (44,1 mg, 0,297 mmol) y butilo cloroformiato (189,1 μL, 1,49 mmol) y la mezcla de reacción fue removida durante toda la noche. El ácido cítrico (3 mL, 10% aq) fue añadido a la mezcla de reacción, la cual fue luego extraída con EtOAc, secada (sobre anhídrido MgSO₄), concentrada *al vacío*, y el residuo purificado por LCMS (20-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del título en el 74% de rendimiento, más de dos pasos, (54 mg, 0,110 mmol).

¹H NMR δ (CDCl₃): 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), desde 1,20 hasta 1,40 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,85-2,10 (m, 3H), 2,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,15 a 7,23 (m, 1H), 7,29 a 7,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 10,04 (s br, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,6, 17,8, 18,8, 22,2, 30,4, 30,5, 31,2, 39,3, 47,2, 47,9, 66,4, 127,6, 127,8, 128,2, 128,3, 129,7, 131,4, 134,3, 136,3, 144,6, 151,0, 151,3, 177,2.

IR v (puro, cm⁻¹): 3051, 2959, 2871, 1747, 1662, 1466, 1347.

MS (ESI) *m/z*: 493 (M + H)⁺.

Anal. Calcd. para C₂₄H₃₂N₂O₅S₂: C, 58,51; H, 6,55; N, 5,69. Encontrado: C, 58,35; H, 6,63; N, 5,75.

Ejemplo 3

N-butiloxicarbonilo-3-[3 - (3-metilimidazolidine-2,5-diona-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a)3-[3-(3-Metilimidazolidine-2,5-diona-1-ilmetil)fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

5 [0097] Para una solución de 1-metilhidantoina (33.9 mg, 0.297 mmol) en DMSO (1 mL) y t-BuOK (46.6 mg, 0.415 mmol), que había sido removida durante 40 min a temperatura ambiente, fue añadida una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (87.9 mg, 0.198 mmol, véase el ejemplo 1 (e)) en DMSO (1 ml) gota a gota. La
10 reacción de mezcla fue removida durante 1 hora a temperatura ambiente y luego diluida con CH₂Cl₂ (15 mL). La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre MgSO₄ anhidro), concentrada *al vacío*, y el residuo purificado mediante cromatografía flash con EtOAc: éter de petróleo (35:65) como eluyente para dar el compuesto subtítulo en 54% de rendimiento en forma de jarabe incoloro (51,5 mg, 0.107 mmol).

15 ¹H NMR δ (CDCl₃): 0.90 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.82-1.98 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.26-7.44 (m, 3H), 7.69 (m, 1H).

¹³C NMR δ (CDCl₃): 22.1, 29.3, 29.8, 30.5, 39.2, 41.9, 52.0, 53.9, 126.7, 126.9, 127.2, 128.2, 128.7, 35.0, 135.9, 136.9, 142.1, 148.2, 157.0, 170.5.

20 MS (ESI) *m/z*: 478 (M+H)⁺.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3276, 3057, 2960, 2870, 1771, 1716, 1488, 1451, 1317.

Anal. Calcd. for C₂₃H₃₁N₃O₄S₂: C, 57.84; H, 6.54; N, 8.80. Encontrado: C, 58.02; H, 6.77; N, 8.93.

25 (b) N-Butiloxicarbonilo-3-[3-(3-metilimidazolidine-2,5-diona-1-ilmetil)-fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0098] A una solución de 3-[3-(3-metilimidazolidina-2,5-diona-1-ilmetil)fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (42.1 mg, 0.088 mmol, vea el paso (a)) en CH₂Cl₂ (2 mL) fue
30 añadido BCL3 (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción fue removida durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. Se agregó agua (5mL) al residuo y éste fue después extraído con EtOAc. La fase orgánica combinada fue lavada con
35 agua y salmuera, secada (sobre MgSO₄ anhidro) y concentrada al vacío. Se agregó piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (26.1 mg, 0.176 mmol) y cloroformiato de butilo (112.0 CP, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El ácido cítrico (3 ml, 10% aq) se
añadió a la mezcla de reacción, que era después extraída con AcOEt, secada (sobre MgSO₄ anhidro), concentrada al vacío, y el residuo purificado mediante cromatografía flash usando
40 MeOH: CH₂Cl₂ (3:97) como eluyente y luego con LCMS (30-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del título en el rendimiento de 80%, en dos etapas, (36.6 mg, 0.702 mmol).

¹H NMR δ (CDCl₃): 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.15-1.30 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 2H), 1.88-2.04 (m, 1H), 2.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 9.26 (br s, 1H).

¹³C NMR δ (CDCl₃): 13.6, 18.7, 22.2, 29.7, 30.41, 30.45, 39.3, 42.4, 51.9, 66.4, 127.7, 128.4, 128.85, 128.93, 131.3, 134.0, 135.6, 144.6, 150.5, 151.3, 157.1, 170.2.

45 IR ν (neat, cm⁻¹): 3124, 2959, 2933, 2872, 1750, 1702, 1488, 1452, 1345.

MS (ESI) *m/z*: 522 (M+H)⁺.

Anal. Calcd. for C₂₄H₃₁N₃O₆S₂ X 1^{1/2}. H₂O: C, 52.54; H, 6.25; N, 7.66. Encontrado: C, 52.25; H, 6.05; N, 7.91.

Ejemplo 4

50 [0099] Compuestos de títulos de los Ejemplos fueron probados en las pruebas A y B anteriores, y se encontró que mostraron una afinidad por receptores AT₂ de menos de K_i = 100 nM (por ejemplo, menos de 50 nM). Se apreció que los compuestos título de los ejemplos mostraban afinidad a los receptores AT₁ de más de K_i = 500 nM (por ejemplo, más de 1 μM).

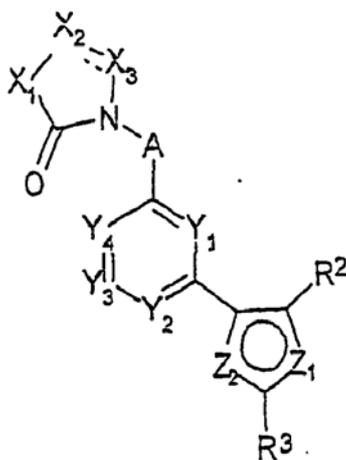
Ejemplo 5

55 [0100] Compuestos de títulos de los Ejemplos se ensayaron en el Ensayo C citado y se aprecia que estimulan notablemente la alcalinización de la mucosa. Este efecto se bloquea con la

administración conjunta del antagonista selectivo PD123319 receptor de AT2 (Sigma Chemical Company).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I,



en donde

X_1 representa $-C(R^{1a})(R^{1b})-$, $-N(R^{1a})-$ ó $-O-$;

la línea de puntos representa un doble enlace opcional; y

en el caso de que la línea de puntos no signifique un doble enlace, X_2 y X_3 representan independientemente $-C(R^{1c})(R^{1d})-$, $-N(R^{1c})-$, $-O-$, $-C(O)-$ ó $-C(R^{1f})(R^{1g})-C(R^{1h})(R^{1j})-$ siempre que:

(i) cuando X_1 representa $-N(R^{1a})-$, entonces ambos X_2 y X_3 no representan ambas $-N(R^{1e})-$;

(ii) cuando X_1 representa $-O-$, entonces X_2 y X_3 no representan ambas $-O-$;

(iii) cuando X_1 representa $-O-$ y X_2 representa $-N(R^{1e})-$, entonces X_3 representa $-C(O)-$; y

(iv) cuando X_1 representa $-O-$ y X_3 representa $-N(R^{1e})-$, entonces X_2 no representa $-C(R^{1c})(R^{1d})-$, ó

en el caso en que la línea de puntos significa un doble enlace, X_2 y X_3 representan independientemente $-N-$ ó $-C(R^{1c})-$;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , R^{1h} y R^{1j} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , Ar^1 , Het^1 , alquilo C_{1-3} - Ar^2 , alquilo C_{1-3} - Het^2 , alcoxy C_{1-3} - Ar^3 , alcoxy C_{1-3} y- Het^3 , halo, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ - Ar^4 ó $-C(O)$ - Het^4 ;

Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 y Ar^4 representan independientemente un grupo aril C_{6-10} , cuyo grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de =, -OH, ciano, halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{11a}$), alcoxi C_{1-6} , fenilo, $-N(R^{12a})R^{12b}$, $-C(O)R^{1c}$, $-C(O)OR^{12d}$, $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$, $-N(R^{12g})C(O)R^{12h}$, $-N(R^{12i})C(O)N(R^{12j})R^{12k}$, $-N(R^{12m})S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)_pR^{11c}$, $-OS(O)_2R^{11d}$ y $-S(O)_2N(R^{12n})R^{12p}$; Het^1 , Het^2 , Het^3 y Het^4 representan cada uno independientemente un grupo heterocíclico seleccionado de

benzodioxanil, benzodioxepanil, benzodioxolil, benzofuranil, benzofurazanil, benzimidazolil, benzomorfolinil, benzotiofenil, cromanil, cinnolinil, dioxanil, furanilo, hidantoinil, imidazolil, imidazo [1,2- α] piridinil, isoquinolinilo indolil, isoxazolilo, maleimido, morfolinil, oxazolilo, ftalazinil, piperazinil, piperidinilo, purinil, piranil, pirazinil, pirazolilo, piridinil, pirimindinil, pirrolidinil pirrolidinonil, pirrolinil, pirrolilo, quinazolinil, quinolinil, 3-sulfolenil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, tiazolil, tiochromanil tiofenil, tetrazolil y triazolilo cuyo grupo heterocíclico está eventualmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre = O, -OH, ciano,

halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{11a}$), alcoxi en C_{1-6} , fenilo, $-N(R^{12a})R^{12b}$, $-C(O)R^{12c}$, $-C(O)OR^{12d}$, $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$, $-N(R^{12g})(O)R^{12h}$, $-N(R^{12i})C(O)N(R^{12j})R^{12k}$, $-N(R^{12m})S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)_pR^{11c}$, $-OS(O)_2R^{11d}$ y $-S(O)_2N(R^{12n})R^{12p}$; R^{11a} a R^{11d} representan independientemente un alquilo C_{1-6} ;

R^{12a} a R^{12p} representan independientemente H o un alquilo C_{1-6} ;

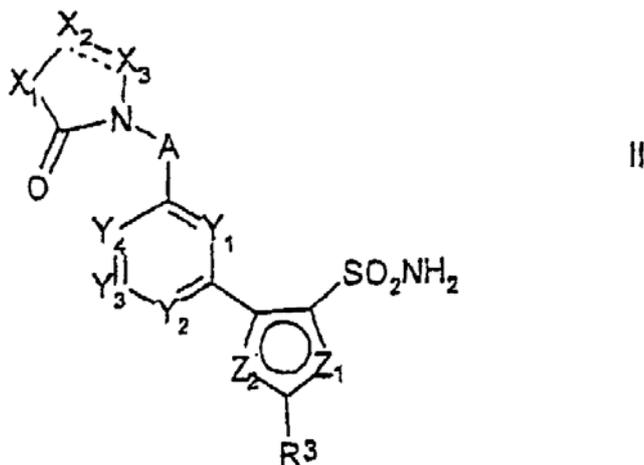
- p representa 0, 1 o 2;
 A representa -C(O) o -CH₂-;
 Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ representan independientemente -CH- ó -CF-;
 Z₁ representa -CH-, -O-, -S-, -N- ó -CH=CH-;
 5 Z₂ representa -CH-, -O-, -S- ó -N-;
 siempre que:
 (a) Z₁ y Z₂ no sean idénticos;
 (b) cuando Z₁ representa -CH=CH-, entonces Z₂ sólo puede representar -CH- ó -N-, y
 (c) salvo en el caso específico en el que Z₁ representa -CH=CH- y Z₂ representa -CH-,
 10 cuando uno de ellos Z₁ y Z₂ representan -CH-, entonces el otro representa -O- o -S-;
 R² representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁴, -S(O)₂N(H)S(O)₂R⁴, -C(O)N(H)S(O)₂R⁴ ó, cuando Z₁
 representa -CH=CH-, R² puede representar -N(H)S(O)₂N(H)C(O)R⁵ ó -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R⁵;
 R³ representa alquilo C₁₋₆, alcoxy C₁₋₆, alcoxy C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o dialquilo C₁₋₃-alquilamino-C
 alquilo C₁₋₄;
 15 R⁴ representa alquilo C₁₋₆, alcoxy C₁₋₆, alcoxy C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxy C₁₋₃-alcoxy C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-
 amino o dialquilo e C₁₋₆-amino; y R⁵ representa alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente
 aceptable de este.
 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde la línea de puntos no representa un doble
 enlace.
 20 3. Un compuesto según la reivindicación 1, o la reivindicación 2, en el que X₁ representa C
 (R^{1a})(R^{1b})- o -N(R^{1a}).
 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que X₁ representa -CH₂- o -N(CH₃)-.
 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X₂
 representa -O-, -N(R^{1e})- o -C(R^{1c})(R^{1d})-.
 25 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que X₂ representa -CH₂-.
 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X₃
 representa -O-, -C(R^{1f})(R^{1g})-C(R^{1h})(R^{1j})-, -C(R^{1c})(R^{1d})- ó -C(O)-.
 8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que X₃ representa -CH₂- ó -C(O)-.
 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A
 30 representa -CH₂-.
 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y₁, Y₂,
 Y₃ e Y₄ representan todas -CH-.
 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z₁
 representa -S- ó -CH=CH-.
 35 12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que Z₁ representa -S-.
 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z₂
 representa -CH-.
 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³
 representa alquilo C₁₋₄.
 40 15. Un compuesto según la reivindicación 14, en el que R² representa *iso*-butilo.
 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R²
 representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁴, -S(O)₂N(H)S(O)₂R⁴, ó -C(O)N(H)C(O)₂R⁴, R⁴ representa n-
 butoximetilo, *iso*-butoxi o n-butoxi.
 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R²
 45 representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁴.
 18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que R⁴ representa n-butoximétilo, *iso*-butoxi
 o n-butoxi.
 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en la que R⁴
 representa n-butoxi.
 50 20. Una formulación farmacéutica incluyendo un compuesto según cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con
 un adyuvante, diluyente o un portador farmacéuticamente aceptable.
 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como producto farmacéutico.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección en la que un agonismo selectivo del receptor AT2 es deseado y/o requerido,
una afección en la que la producción endógena de AngII es deficiente,
5 una afección en la que un aumento del efecto de AngII es deseado o requerido, o
una afección en la que los receptores AT2 son expresados y su estimulación es deseada o requerida.
23. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el
10 tratamiento de una afección en la que un agonismo selectivo del receptor AT2 es deseado y/o requerido,
una afección en la que la producción endógena de AngII es deficiente,
una afección en la que un aumento del efecto de AngII es deseado o requerido, o
una afección en la que los receptores AT2 son expresados y su estimulación es deseada o
15 requerida.
24. Un compuesto según la reivindicación 22 o el uso según la reivindicación 23, donde la afección es del tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular, aparato respiratorio, riñones, ojos, sistema reproductivo femenino (ovulación) o sistema nervioso central.
25. El compuesto o uso según la reivindicación 24, donde la afección es esofagitis, esófago de
20 Barrett, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dispepsia (incluyendo la dispepsia no ulcerosa), reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, trastornos del hígado (hepatitis), enfermedad de la vesícula biliar, fallo múltiple de órganos, sepsis, xerostomía, gastritis, gastroparesia, hiperacidez, trastorno del tracto biliar, coelicia, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diarrea, estreñimiento, cólico, disfagia, vómito,
25 náusea, indigestión, síndrome de Sjögren, enfermedades inflamatorias, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neumonitis, hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fallo renal, nefritis, hipertensión renal, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, microvasculatura de la retina, disfunción ovulatoria, hipertensión, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, trombosis arterial, trombosis venosa, disfunción endotelial, lesión endotelial, estenosis tras la dilatación con balón, angiogénesis, complicaciones diabéticas, disfunción microvascular, angina de pecho, arritmias cardíacas, claudicación intermitente, preeclampsia, infarto de miocardio, reinfarto, lesiones isquémicas, disfunción eréctil, proliferación de la neoíntima, disfunción cognitiva, disfunción de la ingesta de alimentos (hambre/saciedad), sed,
30 accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral, embolia cerebral, infarto cerebral, trastornos hipertróficos, hiperplasia de próstata, enfermedades autoinmunes, psoriasis, obesidad, regeneración neuronal, úlcera, hiperplasia de tejido adiposo, diferenciación y proliferación de las células madre, cáncer, apoptosis, tumores, diabetes con hipertrofia, lesiones neuronales o rechazo de órgano.
26. El compuesto o uso según la reivindicación 25, donde la afección es dispepsia no ulcerosa, síndrome del colon irritable, insuficiencia orgánica múltiple, hipertensión o insuficiencia cardíaca.
27. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista
45 del receptor AT1, en combinación con un adyuvante, diluyente o un portador farmacéuticamente aceptable.
28. Un kit de partes, comprendiendo componentes:
- (a) una formulación farmacéutica incluyendo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla
50 con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable y
(b) una formulación farmacéutica que incluye un antagonista del receptor AT1, en mezcla con un adyuvante, un diluyente, o un portador farmacéuticamente aceptable cuyos componentes (a) y (b) están cada uno proporcionados bajo una forma que es adecuada para administración conjuntamente con el otro.

29. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, en mezcla con un adyuvante, diluyente o un portador farmacéuticamente aceptable.

5 31. Un proceso para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

(i) para compuestos de fórmula I en donde R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ ó $-S(O)_2N(H)S(O)_2R^4$, y R^4 es, según la reivindicación 1, reacción de un compuesto de fórmula II

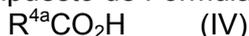


25 donde la línea de puntos, X_1 , X_2 , X_3 , A, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son tal como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III



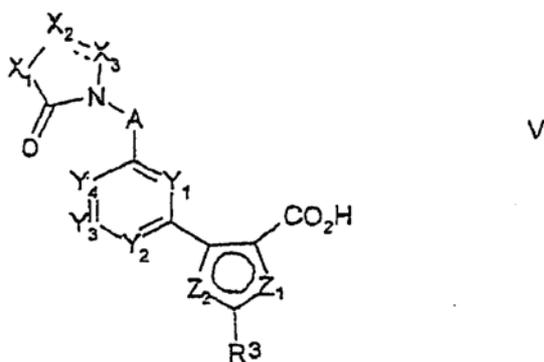
donde G representa $-C(O)-$ ó $-S(O)_2-$ (según sea necesario), L^1 representa un grupo saliente adecuado y R^4 es según la reivindicación 1;

30 (ii) para compuestos de fórmula I en donde R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , acoplamiento de un compuesto de fórmula II, según lo definido arriba con un compuesto de Fórmula IV



donde R^{4a} representa alcoxy C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

35 (iii) para compuestos de fórmula I donde R^2 representa $-C(O)N(H)S(O)_2R^4$ y R^4 es como se define en la reivindicación 1, acoplamiento de un compuesto de fórmula V,



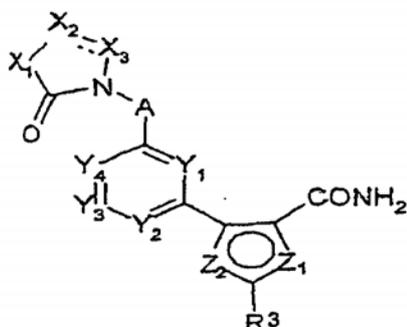
45 donde la línea de puntos, X_1 , X_2 , X_3 , A, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son tales como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VI,



en la que R⁴ es como se define en la reivindicación 1;

(iv) para compuestos de fórmula I en donde R² representa -C(O)N(H)S((O)₂R⁴) y R⁴ es como se define en la reivindicación 1, acoplamiento de un compuesto de fórmula VII,

5



VII

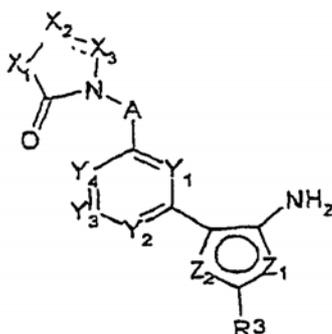
10 donde la línea de puntos, X₁, X₂, X₃, A, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂ y R³ son tales como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VIII,



en la que R⁴ es como se define en la reivindicación 1;

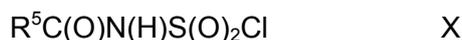
15 (v) para compuestos de fórmula I en la que R² representa -N(H)S(O)₂N(H)C(O)R⁵ y R⁵ es como se define en la reivindicación 1, reacción de un compuesto de formula IX,

20



IX

donde la línea de puntos, X₁, X₂, X₃, A, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂ y R³ son tales como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X,



25 en donde R⁵ es como se define en la reivindicación 1;

(vi) para los compuestos de fórmula I en donde R² representa -N(MC(O)NCMS(O)₂R⁵) y R⁵ es como se define en la reivindicación 1, reacción de un compuesto de fórmula IX tal como se define arriba con un compuesto de fórmula XI



30 en la que R^x representa un grupo saliente adecuado y R⁵ es como se define en la reivindicación 1;

(vii) para compuestos de fórmula I en donde R^2 representa $-N(H)C(O)N(H)S(O)_2R^5$ y R^5 es como se define en la reivindicación 1, reacción de un compuesto de fórmula IX tal como se define arriba con un compuesto de fórmula XII



5 donde R^5 es como se define en la reivindicación 1;

(viii) para los compuestos de fórmula I en donde R^2 representa $-S(C)_2NPC(O)R^4$ y R^4 representa un alquilamino en C_{1-6} , la reacción de un compuesto de fórmula II tal como se define arriba con un compuesto de fórmula XIII,



10 donde R^{4b} es alquilo C^{1-6} , o

(ix) para compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa alquilamino C_{1-6} , reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en donde R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa alcoxi C_{1-6} con un compuesto de fórmula XIV,



15 en la que R^{4c} y R^{4d} representan independientemente alquilo C_{1-6} .

32. Un compuesto de fórmula II, V, VII o IX según la reivindicación 31, o derivado protegido de cualquiera de estos compuestos.

8 cW a Ybfcg'XY'dUhbHg'WjUXcg'Yb''U

XYgW]dVjCb'

i`WO 9943339 A \$\$\$- Q
 i`WO 9304045 A \$\$\$Q
 i`WO 9304046 A \$\$\$Q
 i`WO 9411379 A \$\$\$Q
 i`WO 9428896 A \$\$\$Q
 i`US 5312820 A \$\$\$Q(\$ Q
 i`US 5512681 A \$\$\$Q
 i`EP 0499415 A \$\$\$Q

i`EP 399731 A \$\$\$Q
 i`EP 399732 A \$\$\$Q
 i`US 5444067 A \$\$\$Q
 i`WO 0296883 A \$\$\$Q
 i`WO 03064414 A \$\$\$Q
 i`WO 2004085420 A \$\$\$Q
 i`WO 2004046128 A \$\$\$Q
 i`WO 2004046141 A \$\$\$Q
 i`WO 2004046137 A \$\$\$Q
 i`GB2281298A(\$(\$ Q

@hYfUi fU'bc'fY'Uj'cbUXUW'cb'dUhbHg'WjUXU'Yb''U'XYgW]dVjCb''

i`XY; UgdUfc'YhU'' Farmacol. Rev., 2000,
 vol. 52,
 415-472 \$\$\$' Q
 i`5fXU]`ci'' J Am. Soc. Nefrol., 1999, vol.
 10, 30-39
 \$\$\$ (Q

- **T.W. Greene ; P. G.M. Wutz.** Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley-Interscience, 1999 [0049]
- **Dudley et al.** Mol. Farmacol., 1990, vol. 38, 370 [0084]

i`DUbX nU' YhU'' Bioorganic & Medicinal Chemistry,
 2001, vol. 9, 291-300 \$\$\$Q
 i`7\ Ub['YhU'' Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1994, vol. 4, 2787-2792 \$\$\$Q
 \$\$\$Q Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, 1973 (\$(- Q

- **Nielsen et al.** Clin. Exp. Farm. Fys., 1997, vol. 24, 309 [0085]
- **Flemström et al.** Am. J Fysiol., 1982, vol. 243, G348[0086]