

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 584**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2008 E 08807330 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **02.06.2010 EP 2190837**

54 Título: **Derivado de 4-pirimidinasulfamida**

30 Prioridad:

**17.08.2007 WO PCT/IB2007/053292**

**26.06.2008 WO PCT/IB2008/052571**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.02.2013**

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)**

**GEWERBESTRASSE 16**

**4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:

**BOLLI, MARTIN;**

**BOSS, CHRISTOPH y**

**TREIBER, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 394 584 T3**

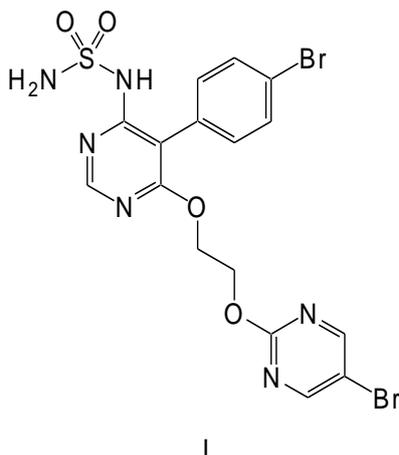
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Derivado de 4-pirimidinasulfamida.

La presente invención se refiere a {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida y a las sales de la misma, a un procedimiento para la preparación de dicho compuesto y al uso del mismo en medicina.

{5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida tiene la fórmula I



El compuesto de fórmula I es un inhibidor del receptor endotelina y es útil como antagonista del receptor de endotelina. El compuesto de fórmula I es un miembro nuevo de la familia estructural que fue divulgada anteriormente de manera genérica en los documentos WO 02/053557 y WO 2007/031933.

El Solicitante ha descubierto de manera sorprendente que el compuesto de fórmula I tiene propiedades mejoradas en comparación con los compuestos estructuralmente cercanos que se divulgaron específicamente en el documento WO 02/053557. En particular, el compuesto de fórmula I, aunque presenta actividad antagonista del receptor de endotelina, presenta *in vivo* una semivida mucho mayor y un aclaramiento mucho más corto en comparación con los derivados alquilados correspondientes. Esto hace que el compuesto de fórmula I sea particularmente adecuado para composiciones farmacéuticas de acción prolongada.

Debido a su capacidad para inhibir la unión de endotelina, el compuesto de fórmula I se puede usar para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con un aumento de la vasoconstricción, proliferación o inflamación debidas a la endotelina. Ejemplos de tales enfermedades son hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y del miocardio, insuficiencia renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, úlceras digitales e hipertensión portal. También pueden usarse en el tratamiento o en la prevención de aterosclerosis, reestenosis posterior a angioplastia con globo o con endoprótesis, inflamación, úlcera estomacal y duodenal, cáncer, melanoma, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de la audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, septicemia por gramnegativos, shock, anemia de las células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, enfermedades de los tejidos conectivos, terapia y profilaxis de complicaciones diabéticas, complicaciones de la cirugía vascular o cardíaca o después del trasplante de órganos, complicaciones del tratamiento con ciclosporina, dolor, hiperlipidemia, así como otras enfermedades hoy conocidas por estar relacionadas con la endotelina.

De esta manera, el compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácidas o básicas no tóxicas, orgánicas o inorgánicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Por lo tanto, la invención se refiere en primer lugar al compuesto de fórmula I o a una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

La invención también se refiere al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un medicamento.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

Además, el compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para el tratamiento de la hipertensión, hipertensión pulmonar (especialmente hipertensión arterial pulmonar), enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y del miocardio, insuficiencia renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, úlceras digitales o hipertensión portal, así como para el tratamiento o la prevención de aterosclerosis, reestenosis después de angioplastia con globo o con endoprótesis, inflamación, úlcera estomacal y duodenal, cáncer, melanoma, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de la audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, septicemia por gramnegativos, *shock*, anemia de células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, enfermedades de los tejidos conectivos, complicaciones diabéticas, complicaciones de la cirugía vascular o cardíaca o después del trasplante de órganos, complicaciones del tratamiento con ciclosporina, dolor o hiperlipidemia.

Más particularmente, el compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para el tratamiento de una enfermedad seleccionada desde el grupo que consiste en hipertensión, hipertensión pulmonar (incluyendo hipertensión arterial pulmonar), arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil y angina de pecho.

De acuerdo con una variante particularmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para el tratamiento de la hipertensión (de manera destacable de la hipertensión arterial).

De acuerdo con otra variante particularmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para el tratamiento de hipertensión pulmonar (especialmente de la hipertensión arterial pulmonar).

El compuesto de fórmula I puede fabricarse tal como se explica en el documento WO 02/053557 o tal como se describe más adelante en la memoria (de manera destacable en el Ejemplo).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera familiar para las personas experimentadas en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando el compuesto de fórmula I descrito o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica en conjunto con materiales portadores sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

El compuesto de fórmula I puede fabricarse de acuerdo con la presente invención empleando los procedimientos descritos a continuación.

### **Preparación del compuesto de fórmula I**

**Abreviaturas:**

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva y los ejemplos:

Ac	acetilo
ac.	acuoso
a.	amplio
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
DAD	detector de matriz de diodos
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

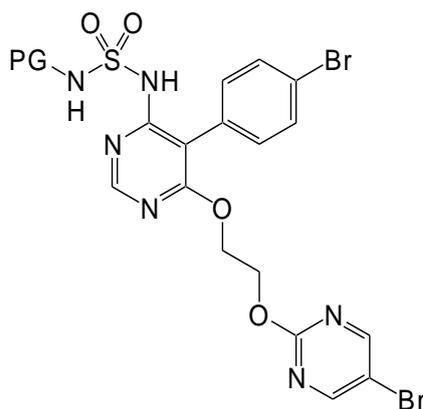
	EA	acetato de etilo
	ET	endotelina
	éter	dietiléter
	Hex	hexano
5	HV	condiciones de alto vacío
	LC	Cromatografía líquida
	MeOH	metanol
	MS	Espectroscopia de Masa
	RMN	resonancia magnética nuclear
10	org.	orgánico
	ta	temperatura ambiente
	TEA	triethylamina
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
15	t <sub>R</sub>	tiempo de retención

Procedimientos generales de preparación:

El compuesto de fórmula I puede fabricarse de acuerdo con la secuencia general de reacciones descritas a continuación, por los procedimientos presentados en el Ejemplo, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes empleados en un caso particular, pero los expertos en la técnica pueden determinar tales condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina. Sólo se describen algunas posibilidades de síntesis que llevan al compuesto de fórmula I.

El compuesto de fórmula I así obtenido de este modo puede, si se desea, convertirse en sus sales, y de manera destacable, en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales.

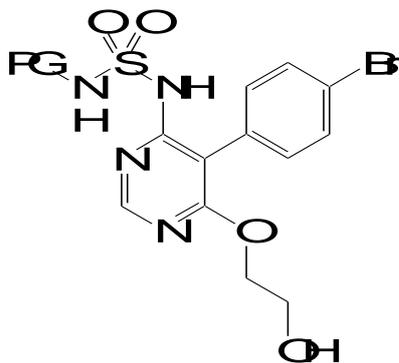
El compuesto de fórmula I puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula I-1



I-1

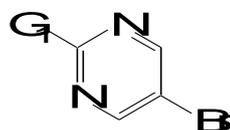
en la que PG representa un grupo protector adecuado, mediante escisión del grupo protector PG. Los grupos protectores adecuados PG son, por ejemplo, un grupo bencilo, que puede cortarse mediante, por ejemplo, BCl<sub>3</sub> o BBr<sub>3</sub> (por ejemplo, en un disolvente tal como cloroformo), o un grupo 4-metoxi- o un grupo 2,4-dimetoxibencilo, que puede ser escindido de manera oxidativa mediante por ejemplo nitrato de amonio y cerio (por ejemplo, en un disolvente tal como una mezcla de acetonitrilo y agua) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (por ejemplo en un disolvente tal como DCM, 1,2-dicloroetano, acetona o tolueno, en presencia o en ausencia de agua).

Los compuestos de fórmula I-1 pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula I-2



I-2

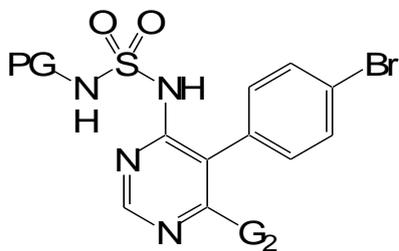
con un compuesto de fórmula I-3



I-3

- 5 en la que  $G_1$  representa un grupo reactivo tal como un átomo de cloro o bromo, o un grupo metilsulfonilo o etilsulfonilo en presencia de una base fuerte tal como LiH, NaH,  $CaH_2$ , etc. en un disolvente tal como THF, DMF, dioxano, etc. o mezclas de los mismos. Diversos compuestos de fórmula I-3 están disponibles en el comercio; los expertos en la técnica pueden preparar los demás mediante la aplicación de procedimientos convencionales.

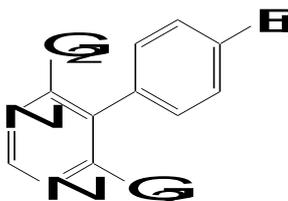
Los compuestos de fórmula I-2 pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula I-4



I-4

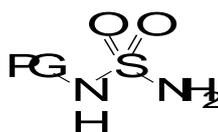
- 10 en la que  $G_2$  representa un grupo reactivo tal como un átomo de halógeno, preferentemente un cloro, con etilenglicol en presencia de una base tal como *tert*-butilato de potasio, NaH, LiH, etc. en presencia o en ausencia de un disolvente adicional tal como 1,2-dimetoxietano, THF, dioxano (y de manera destacable en presencia de 1,2-dimetoxietano), etc. preferentemente a temperaturas elevadas (por ejemplo entre 50 y 100 °C, en particular a temperaturas desde 80 a 100 °C).
- 15

Los compuestos de fórmula I-4 pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula I-5



I-5

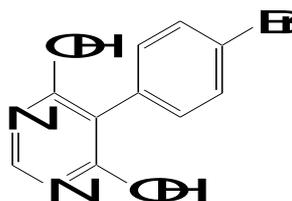
- 20 con un compuesto de fórmula I-6



I-6

- 5 en presencia de una base tal como *tert*-butilato de potasio, TEA, etil-diisopropil amina, etc., o, preferentemente con una sal de un compuesto de fórmula I-6, preferentemente la sal potásica, en un disolvente tal como DMSO, DMF, THF, etc. o mezclas de los mismos en presencia o ausencia de una base adicional a una temperatura entre 20 y 80 °C, y preferentemente entre 20 y 40 °C.

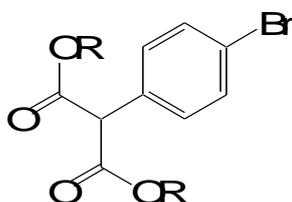
Los compuestos de fórmula I-5 se preparan, por ejemplo, mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula I-7



I-7

- 10 con POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub> o mezclas de los mismos, o POBr<sub>3</sub>, en presencia o ausencia de cloruro de tetraetilamonio, trietilamina, o dimetil- o dietilanilina, y en presencia o ausencia de un disolvente adicional tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, o acetonitrilo a temperaturas elevadas (por ejemplo entre 60 y 120 °C).

El compuesto de fórmula I-7 se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula I-8

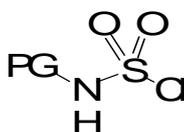


I-8

- 15 en la que R representa un grupo alquilo y, preferentemente, un grupo metilo o etilo, con formamida, o una sal de la misma, de manera análoga con los procedimientos presentados en la literatura (por ejemplo A. Gomtsyan *et al.*, *J. Med. Chem.* (2002), **45**, 3639–3648; W. Neidhart *et al.*, *Chimia* (1996), **50**, 519–524).

- 20 El éster de ácido 2-(4-bromo-fenil)-malónico de fórmula I-8 puede ser preparado a partir del ácido 4-bromofenilacético disponible en el comercio de manera análoga con los procedimientos de la literatura (por ejemplo, J. Lee, J.-H. Lee, S. Y. Kim, N. A. Perry, N. E. Lewin, J. A. Ayres, P. M. Blumberg, *Bioorg. Med. Chem.* **14** (2006), 2022–2031).

- 25 Las sulfamidas de fórmula I-6 pueden ser preparadas en un procedimiento de tres etapas a partir de clorosulfonil isocianato en analogía con procedimientos de la literatura (por ejemplo G. Dewynter *et al.*, *Tetrahedron* (1993), **49**, 65–76; S. Ghassemi, K. Fuchs, *Molecular Diversity* (2005), **9**, 295–299; J.-Y. Winum *et al.*, *Organic Letters* (2001), **3**, 2241–2243). En una primera etapa, se hace reaccionar clorosulfonil isocianato con *tert*-butanol y luego, en una segunda etapa, con la amina apropiada PG-NH<sub>2</sub> para dar el intermedio Boc-prottegido de un compuesto de fórmula I-6. En una tercera etapa, el grupo Boc es cortado en condiciones ácidas para dar el compuesto de fórmula I-6. De manera alternativa, un compuesto de fórmula I-6 puede obtenerse de manera análoga con procedimientos de la literatura (por ejemplo, R. E. Olson, *et al.*, *J. Med. Chem.* (1999), **42**, 1178–1192, y la literatura citada en el mismo) mediante la reacción del icloruro de sulfamoilo intermedio apropiado de fórmula I-9



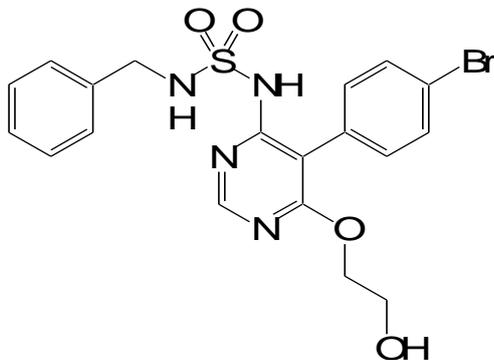
I-9

con amoníaco.i

Procedimiento de la invención:

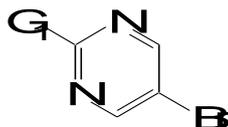
Por lo tanto, la invención también se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I tal como se describe anteriormente, procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I-2<sub>B</sub>



I-2<sub>B</sub>

con un compuesto de fórmula I-3

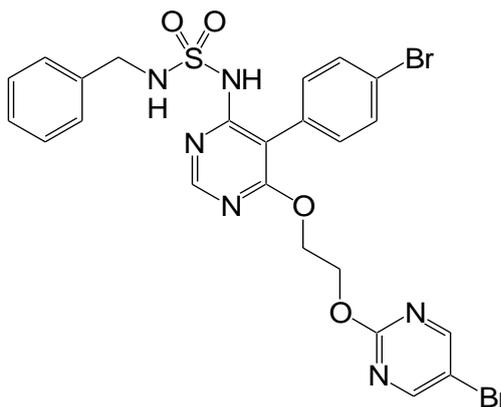


I-3

10

en la que G<sub>1</sub> representa un átomo de cloro o bromo o un grupo metilsulfonilo o etilsulfonilo (y en particular un átomo cloro), en presencia de una base fuerte; y

- b) escindir el grupo bencilo del compuesto de fórmula I-1<sub>B</sub> obtenido en la etapa a)



I-1<sub>B</sub>

15

empleando BCl<sub>3</sub> o BBr<sub>3</sub>.

Preferentemente, la etapa a) del procedimiento anterior se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo constituido por THF, DMF y dioxano, o en una mezcla de disolventes seleccionados desde el grupo constituido por THF, DMF y dioxano (por ejemplo en una mezcla de THF y DMF). La base fuerte de la etapa a) del procedimiento anterior se selecciona preferentemente desde el grupo constituido por LiH, NaH y CaH<sub>2</sub>. Para la etapa a), la reacción se verifica preferentemente a temperaturas desde 20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, y en particular a temperaturas entre 20 °C y 70 °C.

20

Preferentemente, la etapa b) del procedimiento anterior se lleva a cabo en un disolvente seleccionado desde el grupo constituido por cloroformo y DCM, o en una mezcla de cloroformo y DCM (por ejemplo, en cloroformo), preferentemente a temperaturas desde 20 °C hasta 40 °C, y en particular a temperaturas desde 20 °C hasta 30 °C.

5 De acuerdo con una variante preferida del procedimiento anterior, el compuesto de fórmula I-2<sub>B</sub> se prepara a partir de un compuesto de fórmula I-4 tal como se define en la sección "Procedimientos generales de preparación" (PG siendo bencilo) gracias a la incorporación de una etapa adicional tal como se describe en la misma sección. Preferentemente, de acuerdo con dicha variante, el compuesto de fórmula I-4 en sí mismo se prepara a partir de un compuesto de fórmula I-5 y un compuesto de fórmula I-6 (en la que PG es bencilo) según se definen en la sección "Procedimientos generales de preparación" gracias a la incorporación de una etapa adicional descrita en la misma sección (cuyo compuesto de fórmula I-5 y cuyo compuesto de fórmula I-6 pueden prepararse gracias a la incorporación de etapas adicionales tal como se describe en la sección "Procedimientos generales de preparación").

10 El procedimiento anterior también puede estar dirigido a la preparación de una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable) de un compuesto de fórmula I. En este caso, el procedimiento comprende la etapa adicional de conversión del compuesto de fórmula I obtenido en la etapa b) en su sal (en particular en su sal farmacéuticamente aceptable).

En el ejemplo siguiente se describen realizaciones particulares de la invención, que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar su alcance de ninguna manera.

### Ejemplo

20 El siguiente ejemplo se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente. Todos los compuestos se caracterizan mediante RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) y en ocasiones mediante RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) (Varian Oxford, 300 MHz; los desplazamientos químicos se presentan en ppm relativos al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; m = multiplete), mediante CL-EM (Finnigan Navigator con bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Develosil RP Aqueous, 5 μm, 120A, gradiente: 5-95% de acetonitrilo en agua, 1 minuto, con 0,04% de ácido trifluoroacético, flujo: 4,5 ml/min), t<sub>R</sub> se presenta en minutos; mediante TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F<sub>254</sub>) y e, n ocasiones, mediante punto de fusión.

### Preparación A: Sal bencilsulfamida de potasio

#### A.i. Bencilsulfamida:

30 Se disolvió clorosulfonilisocianato (14,14 g) en DCM (50 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añadió una solución de *t*-BuOH (9,6 ml) en DCM (50 ml) durante 30 min. Se mantiene la agitación por 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La solución así obtenida es entonces agregada a 0 °C durante 1 hora a la solución de bencilamina (10,7 g) y TEA (15,32 ml) en DCM (200 ml). Se mantiene la agitación durante 10 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra *in vacuo*, se dispone en EA (500 ml) y se lava con agua (2 x 40 ml) y solución salina (30 ml), se secó empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra. El filtrado se concentra *in vacuo* y el material crudo se cristaliza en EA y se secó en condiciones de alto vacío para dar *N*-bencil-*N'*-*terc*-butoxicarbonil sulfamida (13,68 g).

35 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,46 (s, 9H); 4,25 (s, 2H); 5,42 (s a., 1H); 7,30-7,40 (m, 5H).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,90 min, [M+H]<sup>+</sup> = 287,09.

40 Este material se disolvió en dioxano (20 ml) y se añadió HCl 4M en dioxano (120 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 8 horas antes de que el disolvente se evaporara y el residuo se secó en condiciones de alto vacío para dar la bencilsulfamida como un polvo blancuzco (9,47 g).

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 6,60 (s, 2H); 7,04 (s, J = 6,4 Hz, 1H); 7,20-7,36 (m, 5H).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,60 min, [M + H + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> = 228,17.

#### A.ii. Sal Bencilsulfamida de potasio:

45 A una solución de bencilsulfamida (17,98 g) en MeOH (300 ml) se añadió cuidadosamente *terc*-butilato de potasio (10,8 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de que el disolvente se evaporara. El residuo restante se secó en condiciones de alto vacío para dar la sal bencilsulfamida de potasio como un polvo blancuzco (21,73 g).

### Preparación B: 5-(4-bromo-fenil)-4,6-dicloro-pirimidina:

#### B.i. Éster metílico de ácido 4-bromofenilacético:

A una solución de ácido 4-bromofenilacético (50 g) en metanol (250 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (34,2 ml) mientras que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía entre 0–5 °C. Al completar la adición se detuvo el enfriamiento y se permitió que la mezcla se entibiara hasta la temperatura ambiente. Se mantuvo la agitación durante 75 minutos antes de que retirar el disolvente *in vacuo*. El aceite amarillo se disolvió en benceno y se concentró nuevamente. El residuo se disolvió en EA, se lavó con agua, solución salina, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 N, y nuevamente con solución salina. El extracto orgánico se secó empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se seó en condiciones de alto vacío a 85 °C durante 30 minutos para dar el producto esperado como un aceite amarillo (52,4 g).

RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,60 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 7,22 (d, 8,5, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

10 B.ii. diÉster metílico de ácido 2-(4-bromofenil)-malónico:

A 40 °C, una solución del intermedio B.i (52 g) en THF (100 ml) se añadió cuidadosamente durante un período de 40 minutos a una suspensión de NaH (15,6 g) en THF seco (450 ml). Se mantiene la agitación durante 70 minutos sin calentamiento y la temperatura baja hasta 27 °C. La evolución de gas se detiene antes de que se agregue dimetilcarbonato (76,42 ml) gota a gota mientras que la temperatura de la mezcla se mantenía a 29–31 °C. Se mantiene la agitación durante 22 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfría hasta –10 °C y luego se neutraliza cuidadosamente hasta pH 6–7 con HCl acuoso antes de retirar la mayor parte del THF *in vacuo*. El residuo se disolvió en EA (700 ml), se lava 3 veces con solución acuosa de HCl 1 N y una vez con solución salina, se secó empleando MgSO<sub>4</sub>. La mayor parte del EA se evaporó antes de añadir Hex. El producto se cristalizó durante la noche a 4 °C. Los cristales se recolectaron, se lavaron con Hex y se secaron para dar el producto esperado como cristales amarillo pálido (45,9 g).

RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,66 (s, 6H); 5,07 (s, 1H); 7,30–7,34 (m, 2H); 7,55–7,59 (m, 2H).

20 B.iii. 5-(4-bromofenil)-pirimidin-4,6-diol:

Una solución del intermedio B.ii (11,73 g) en MeOH (100 ml) se añadió a 0 °C a una solución de sodio (2,83 g) en MeOH (100 ml). La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente antes de agregar clorhidrato de formamida (4,10 g). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró y el residuo se resuspendió en ácido cítrico acuoso al 10% (100 ml) y se agitó durante 10 minutos. El precipitado blanco se recolectó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10%, agua, se evaporó tres veces en ciclohexano y se secó en condiciones de alto vacío a 40 °C para dar 5-(4-bromofenil)-pirimidin-4,6-diol como un polvo castaño claro pálido (9,90 g).

30 –RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 7,43–7,48 (m, 2H), 7,50–7,55 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 12,1 (s a., 2H).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,62 min, [M + H]<sup>+</sup> = 266,89/268,89 (Isótopos de Br).

B.iv. 5-(4-bromo-fenil)-4,6-dicloro-pirimidina:

A una suspensión de 5-(4-bromofenil)-pirimidin-4,6-diol (9,90 g) en POCl<sub>3</sub> (130 ml) se añadió cuidadosamente *N,N*-dimetilaniolina (13,5 ml). La mezcla se calentó hasta 130 °C durante 2 horas. La solución café oscuro se concentra *in vacuo* y el residuo se vertió en hielo/agua. La suspensión se diluyó con HCl 2 N y agua y se agitó durante 20 minutos. El precipitado que se forma se recolectó y lavó con agua. El material sólido se disolvió en EA, se lava con HCl acuoso 1 N y solución salina. La fase orgánica se secó empleando MgSO<sub>4</sub> y se evapora. El material se purifica aun más empleando una columna de cromatografía en gel de sílice eluyendo con Hex:EA 95:5 hasta 1:1 seguido de cristalización en Hex/EA a –20 °C para dar 4,6-dicloro-5-(4-bromofenil)-pirimidina como cristales amarillo pálido (8,3 g).

RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 7,39–7,44 (m, 2H), 7,72–7,76 (m, 2H), 8,94 (s, 1H).

CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,02 min.

**Ejemplo 1: {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida:**

45 1.i. [6-cloro-5-(4-bromofenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido bencil-sulfámico:

Una solución de 5-(4-bromofenil)-4,6-dicloro-pirimidina (4,00 g, 13,2 mmol) y sal bencilsulfamida de potasio (7,38 g, 32,9 mmol) en DMSO (30 ml) se agita a temperatura ambiente durante 24 horas antes de diluirse con solución de ácido cítrico acuoso al 10% (200 ml). La suspensión que se forma se filtra. El sólido recolectado se lavó bien con agua y se secó en condiciones de alto vacío a 40 °C durante 48 h para dar el producto esperado como un polvo blanco (6,15 g).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,23 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 5,94 (t a., J = 6 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,20–7,35 (m, 5H); 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,61 (s, 1H).

CL-EM:  $t_R = 1,02$  min,  $[M+H]^+ = 452,95$ .

1.ii. [5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il]-amida de ácido bencil-sulfámico:

Se añadió *t*-BuOK (18,5 g, 164,5 mmol) poco a poco a una suspensión del intermedio 1.i (7,46 g, 16,4 mmol) en etilen glicol (50 ml). La mezcla se calienta y se hace densa y se diluye con DME (75 ml). La mezcla se agita a 95 °C durante 24 horas antes de enfriarla hasta temperatura ambiente, se la diluye con agua (50 ml) y con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (250 ml). La suspensión lechosa se extrae con EA (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran y el filtrado se concentra. El sólido cristalino restante se suspende en MeOH, se recolecta, se lava bien con MeOH y se secó en condiciones de alto vacío para dar el producto esperado como un polvo blanco cristalino (6,49 g).

10 RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,50 (t a., J = 6 Hz, 1H); 3,80–3,88 (m, 2H); 4,20 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 4,46–4,50 (m, 2H); 5,99 (t a., J = 6,4 Hz, 1H); 6,85 (s a., 1H); 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,23–7,34 (m, 5H); 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,44 (s, 1H).

CL-EM:  $t_R = 0,93$  min,  $[M+H]^+ = 479,08$ .

1.iii. [5-(4-bromofenil)-6-{2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi}-pirimidin-4-il]-amida de ácido bencil-sulfámico:

15 A una solución del intermedio 1.ii (6,49 g, 13,5 mmol) en THF (120 ml) se añadió cuidadosamente NaH (1,77 g, 40,6 mmol, dispersión al 55% en aceite mineral). La mezcla se agita durante 10 minutos antes de agregar 2-cloro-5-bromo-pirimidina (3,93 g, 20,3 mmol). La mezcla se diluye con DMF (15 ml) y entonces se agita a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se calienta a 60 °C y se agita durante 3 h antes de ser nuevamente enfriada hasta temperatura ambiente. La reacción se detiene con agua y solución de ácido cítrico acuoso al 10% (250 ml) y la mezcla se extrae con EA (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se combinan, se secó empleando  $MgSO_4$ , se filtran y el disolvente del filtrado se evapora. El producto crudo se cristalizó en MeOH/éter. El material cristalino se recolectó, se lavó con MeOH/éter adicional y se secó en condiciones de alto vacío para dar el producto esperado como un polvo blanco (6,47 g).

25  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,20 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 4,59–4,64 (m, 2H); 4,69–4,74 (m, 2H); 5,98 (t a., J = 6,4 Hz, 1H); 6,83 (s a., 1H); 7,06–7,10 (m, 2H); 7,24–7,34 (m, 5H); 7,54–7,58 (m, 2H); 8,44 (s, 1H); 8,50 (s, 2H).

CL-EM:  $t_R = 1,06$  min,  $[M+H]^+ = 634,98$ .

1.iv. {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida:

30 Una solución de tribromuro de boro (25,5 mL, 1 M en DCM) se añadió lentamente a una solución del intermedio 1.iii (6,50 g, 10,2 mmol) en cloroformo (250 ml). La mezcla se enturbió y se separó un residuo oleoso. La mezcla se agita a temperatura ambiente. Se añadió otra porción de solución  $BBr_3$  (5 ml) después de 6, 24, y de 33 horas. Después de la última adición de  $BBr_3$ , la suspensión de color castaño claro se agita vigorosamente durante 2 horas adicionales antes de apagar cuidadosamente con MeOH. La mezcla se calienta levemente y se hace traslúcida. La solución se lava con agua fría (0 °C, 2 x 150 ml). Los lavados se retroextrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron nuevamente con agua, se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante CC empleando gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 seguido por cristalización desde DCM. El producto cristalino se secó en condiciones de alto vacío a 45 °C durante 48 horas para dar el producto esperado como un polvo cristalino blanco (1,62 g).

35 RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,60–4,65 (m, 2H), 4,71–4,74 (m, 2H), 5,50 (s br, 2H), 7,10 (s br, 1H), 7,13–7,17 (m, 2H), 7,55–7,59 (m, 2H), 8,49 (s, 2H), 8,50 (s, 1H).

40 CL-EM:  $t_R = 0,93$  min,  $[M + H]^+ = 544,70$ .

## Propiedades farmacológicas del compuesto de la invención

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

#### Procedimientos experimentales:

45 Para los ensayos de unión de competición se emplean membranas de células CHO que expresan receptores recombinantes humanos  $ET_A$  o  $ET_B$ . Se preparan membranas microsomales de células CHO recombinantes y se lleva a cabo el ensayo tal como se ha descrito previamente (Breu V., *et al*, *FEBS Lett.* (1993), **334**, 210).

50 El ensayo se lleva a cabo en 200  $\mu$ l de tampón Tris/HCl 50 mM, pH 7,4, incluyendo  $MnCl_2$  25 mM, 1 mM de EDTA y 0,5% (peso/volumen) de BSA en placas de microtitulación de polipropileno. Se incuban membranas que contienen 0,5  $\mu$ g de proteína durante 2 horas a 20 °C con 8 pM de [ $^{125}I$ ]ET-1 (4000 cpm) y concentraciones crecientes de antagonistas no marcados. La unión máxima y mínima se estiman en muestras sin y con 100 nM ET-1,

respectivamente. Después de 2 horas, las membranas se filtran en placas de filtro que contienen filtros GF/C (Unifilterplates de Canberra Packard S.A. Zurich, Suiza). A cada pocillo, se añadieron 50  $\mu$ L de cóctel de centelleo (MicroScint 20, Canberra Packard S.A. Zurich, Suiza) y las placas de filtro se cuentan en un contador de microplacas (TopCount, Canberra Packard S.A. Zurich, Suiza).

5

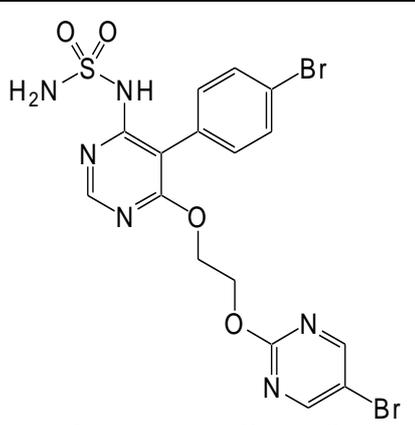
Todos los compuestos de ensayo se disolvieron, diluyeron y se añadieron en DMSO. El ensayo se lleva a cabo en presencia de DMSO al 2,5% que se encuentra no interfiere de manera significativa con la unión. El valor  $CI_{50}$  se calcula como la concentración de antagonista que inhibe un 50% de la unión específica de ET-1. Para los compuestos de referencia se encontraron los siguientes valores de  $CI_{50}$ : células ET<sub>A</sub>: 0,075 nM (n = 8) para ET-1 y 118 nM (n = 8) para ET-3; células ET<sub>B</sub>: 0,067 nM (n = 8) para ET-1 y 0,092 nM (n = 3) para ET-3.

10

### Resultados

Los valores de  $CI_{50}$  obtenidos para el compuesto de fórmula I se presentan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Estructura del compuesto [comentar]	$CI_{50}$ para ET <sub>A</sub> (nM)	$CI_{50}$ para ET <sub>B</sub> (nM)
 <p>[compuesto de fórmula I]</p>	3,7	1280

## 15 2) Inhibición de contracciones inducidas por endotelina en anillos de aorta aislados de rata (receptores ET<sub>A</sub>) y en anillos aislados de tráquea de rata (receptores ET<sub>B</sub>)

### Procedimientos experimentales:

La potencia inhibitoria funcional de los antagonistas de endotelina se evaluó mediante la inhibición que causan en la contracción inducida por endotelina-1 en anillos de aorta de rata (receptores ET<sub>A</sub>) y de la contracción inducida por sarafotoxina S6c en anillos de tráquea de rata (receptores ET<sub>B</sub>). Se anestesian ratas Wistar adultas y se extrajo la sangre. La aorta torácica se retiró, se diseccionó y se cortó en anillos de 3-5 mm. Se retiró en endotelio/epitelio mediante frotado suave de la superficie de la íntima. Cada anillo se suspendió en baño de órganos aislado de 10 ml lleno con solución de Krebs-Henseleit (en mM; NaCl 115, KCl 4,7, MgSO<sub>4</sub> 1,2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,5, NaHCO<sub>3</sub> 25, CaCl<sub>2</sub> 2,5, glucosa 10) se mantuvo a 37 °C y se gasificó con O<sub>2</sub> 95% y CO<sub>2</sub> 5%. Los anillos se conectan a transductores de fuerza y se registró la tensión isométrica (EMKA Technologies SA, París, Francia). Los anillos se extendieron hasta una tensión de descanso de 3 g (aorta) o de 2 g (tráquea). Se añadieron dosis acumulativas de ET-1 (aorta) o de sarafotoxina S6c (tráquea) después de una incubación de 10 minutos con el compuesto de ensayo o con su vehículo. La potencia inhibitoria funcional del compuesto de ensayo se evaluó mediante el cálculo de la relación de concentraciones, *i.e.* el desplazamiento a la derecha de CE<sub>50</sub> inducido por las diferentes concentraciones del compuesto de ensayo. CE<sub>50</sub> es la concentración de endotelina necesaria para obtener la mitad de la contracción máxima, pA<sub>2</sub> es el negativo del logaritmo de la concentración de antagonista que induce un desplazamiento de dos veces en el valor CE<sub>50</sub>.

20

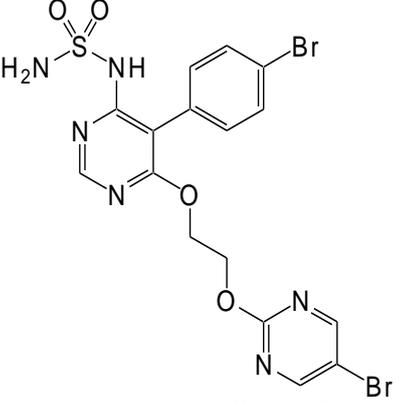
### Resultados:

Los valores pA<sub>2</sub> obtenidos para el compuesto de fórmula I (n = 3) se presentan en la Tabla 2 a continuación.

25

35

Tabla 2

Estructura del compuesto [comentar]	pA <sub>2</sub> de aorta (rata)	pA <sub>2</sub> de tráquea (rata)
 <p>[compuesto de fórmula I]</p>	6,7 ± 0,2	5,5 ± 0,3

#### Farmacocinética en la rata después de administración oral de dosis única

##### 5 Procedimientos experimentales:

##### *Animales empleados para llevar a cabo el estudio*

Se usaron ratas Wistar macho con un peso corporal de 200–250 g para los experimentos farmacocinéticos después de un período de aclimatación de al menos 7 días. Todos los animales se alojaron en condiciones de acuerdo con las pautas de la NIH. Dos días antes del experimento, las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina (90 mg/kg) y xilazina 2% (10 mg/kg) i.p. Se implantó un catéter en condiciones asépticas en la vena yugular para permitir múltiples muestreos de sangre. Después de la recuperación de la anestesia general, los animales se introdujeron en jaulas de manera individual en condiciones estándar de laboratorio en jaulas Makrolon de tipo 3 con parte superior de malla de alambre y lecho estándar de madera blanda. Los animales tenían acceso libre al agua y a la comida durante el período de recuperación y durante todo el período del experimento.

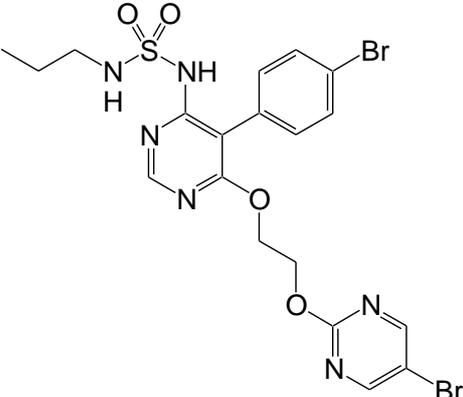
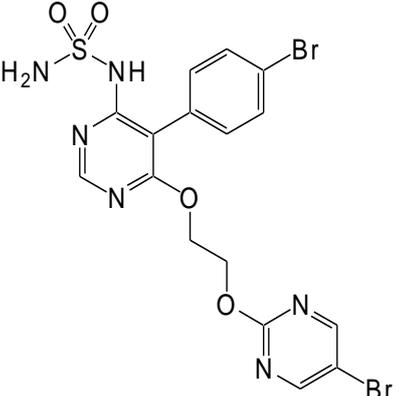
##### 15 *Procedimiento experimental*

Los experimentos farmacocinéticos se llevaron a cabo en ratas Wistar (m = 2–3) después de la introducción de una cánula en la vena yugular para permitir una serie de muestras de sangre. Los compuestos de ensayo se administraron oralmente mediante alimentación forzada a dosis de 10 mg/kg. Después se extrajeron muestras de sangre a puntos de tiempo previamente definidos durante un período de 24 horas y se preparó el plasma mediante centrifugación. Las concentraciones de fármaco en el plasma se cuantificaron empleando cromatografía líquida acoplada con espectroscopia de masas (límite de la cuantificación: 4,6 ng/ml). La evaluación farmacocinética se llevó a cabo empleando un análisis no compartimentado.

##### Resultados:

Los tiempos de semivida  $t_{1/2}$  y las tasas de aclaramiento CL medidas en la rata para el compuesto de fórmula I y para un compuesto de referencia de WO 02/053557 se presentan en la Tabla 3 dada a continuación.

Tabla 3

Estructura del compuesto [comentar]	$t_{1/2}$ (h)	CL (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )
 <p>[compuesto divulgado en WO 02/053557]</p>	2,8–4,2	5,7–10,0
 <p>[compuesto de fórmula I]</p>	8,7	1,3

### Farmacocinética en el hombre después de administración oral de dosis múltiples

#### Procedimientos experimentales

- 5 Este estudio se llevó a cabo como un estudio de fase I, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y de dosis creciente.

#### Sujetos reclutados en el estudio

Para cada nivel de dosis ensayado, se reclutan 8 sujetos macho sanos en el estudio clínico después de haberlos revisado por su elegibilidad durante un examen de clasificación.

- 10 Los sujetos elegibles deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión:

- Varones de edades comprendidas entre los 20 y los 50 años (inclusive);
  - Sanos basándose en el historial médico y en las evaluaciones llevadas a cabo durante la clasificación;
  - Índice de masa corporal entre 18 y 28 kg/m<sup>2</sup>;
  - Presión sanguínea normal (BP) y tasa de pulso normal (PR), *i.e.*, SBP: 100–140 mm Hg, DBP: 50–90 mm Hg y PR: 45–90 bpm después de 10 minutos en posición supina (límites incluidos);
- 15
- ECG de 12 derivaciones sin anomalías clínicamente importantes;

- Resultados de hematología, bioquímica, y orina que no se desvíen del rango normal debido a una razón de alcance clínicamente relevante;
  - Resultados negativos de la búsqueda de drogas (cocaína, cannabinoides, opiatos, benzodiazepinas, barbituratos, antidepresivos tricíclicos, metadona, y anfetaminas);
- 5 • Capacidad para comunicarse con el investigador en el idioma local, y para entender y cumplir los requisitos del estudio.

Los sujetos elegibles no deben cumplir con ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Durante los 3 años precedentes al estudio, historial o evidencia clínica de alcoholismo o abuso de drogas;
- 10 • Durante los 3 años precedentes al estudio, historial o evidencia clínica de cualquier enfermedad y/o existencia de cualquier condición médica o quirúrgica que pudiese interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco en estudio (por ejemplo, función hepática o función renal dañada, diabetes mellitus, anomalías cardiovasculares, enfermedades del páncreas, síntomas crónicos de estreñimiento o diarrea pronunciados u otros síntomas agudos relacionados con el tracto gastrointestinal permitiéndose sólo apendectomía o herniotomía);
- 15 • Antecedentes de hepatitis B o C y/o resultados positivos en la serología de hepatitis que indique hepatitis B o C crónica o aguda (salvo para los sujetos vacunados);
- Resultados positivos de la serología del VIH;
  - Fumador;
  - Historial de hipersensibilidad clínicamente relevante o de reacciones adversas serias a cualquier fármaco;
- 20 • Participación en otro estudio clínico durante el período de 3 meses previo al examen de clasificación;
- Tratamiento previo o concomitante con cualquier medicamento (ya sea prescrito o por venta directa) desde 2 semanas antes de la primera ingesta del fármaco;
  - Pérdida de 250 ml o mas de sangre durante los 3 meses previos al estudio;
- 25 • Síntomas de una enfermedad clínicamente relevante en el período de 4 semanas previo a la clasificación (por ejemplo, infección bacteriana, viral, o fúngica aguda).

*Medicamentos concomitantes, aspectos relacionados con la dieta, alcohol, tabaquismo, actividades físicas*

No se permite medicamentos concomitantes salvo para el tratamiento de acontecimientos adversos.

30 Los sujetos ayunan desde 10 horas antes hasta 4 horas después de la ingesta del fármaco en los días 1 y 10. durante el estudio, los sujetos reciben las siguientes comidas normalizadas:

- desayuno en los días -1, y 2 a 11 (no hay desayuno en los días 1 y 10);
  - almuerzo en los días -1, 1 y 10 alrededor de mediodía o aproximadamente 4 horas después de la ingesta del fármaco;
  - *aperitivo* en los días -1, 1, y 10 aproximadamente 8 horas después de la administración del fármaco; y
- 35 • cena en los días -1, 1, y 10 aproximadamente alrededor de 19:00 horas o aproximadamente 11 horas después de la administración del fármaco.

Los sujetos de los diferentes grupos de dosis reciben las mismas comidas en los respectivos días del estudio. Las comidas en los 1 y 10 son las mismas. La ingesta de agua es *ad libitum*.

40 Desde la clasificación hasta el examen de término del estudio, los sujetos se abstienen de ejercicio físico fuerte y de actividades deportivas agotadoras (deportes de resistencia) y no consumen ninguna bebida que contenga alcohol, uvas o jugo de uvas. La bebida de brebajes que contengan xantina no está permitida en la clínica.

*Procedimiento experimental*

La [5 (4 bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido propilsulfámico (ver WO 02/053557 o WO 2007/031933; de aquí en adelante llamada el "compuesto de referencia") está disponibles

como una base libre para uso en ensayos clínicos en cápsulas de gelatina dura para administración oral, formulados con potencias de 1 y 10 mg. Las cápsulas placebo coincidentes contienen los mismos excipientes sin el compuesto de referencia.

5 El compuesto de referencia se administró a dosis múltiples crecientes de 1, 3, 10 y 30 mg (respectivamente en forma de 1 cápsula de 1 mg, 3 cápsulas de 1 mg, 1 cápsulas de 10 mg y 3 cápsulas de 10 mg). Se trató a los sujetos durante 10 días. La asignación de número y código para la identificación del sujeto se basa en la obligación del anonimato. Sólo el número del sujeto y la fecha de nacimiento identifican a los sujetos.

Este estudio se llevó a cabo en una manera doble ciego. Para cada dosis 6 sujetos son dispuestos al azar para un tratamiento con un compuesto de referencia y 2 sujetos para tratamiento con placebo.

10 La medicación se administró con 150 ml de agua en la mañana en posición de bipedestación, después de que han ayunado por al menos 10 horas en los días 1 y 10. En los demás días del estudio, la administración del fármaco del estudio se realizó 30 minutos antes de la ingesta del desayuno. Para cada sujeto, el intervalo entre cada ingesta del fármaco es de  $24 \pm 0,5$  horas, pero la ingesta del fármaco siempre tiene lugar entre las 7:00 y las 9:00 h.

15 Todas las administraciones de fármaco se realizaron bajo supervisión médica directa. Se llevó a cabo un chequeo de la boca inmediatamente después de cada administración de fármaco. La medición de los niveles de plasma del compuesto de referencia y/o de su metabolito, es decir el compuesto de fórmula I, durante la fase analítica sirvió como un comprobación adicional de conformidad.

20 La concentración del compuesto de referencia y de su metabolito, es decir el compuesto de fórmula I, en el plasma y orina se determinaron empleando CL-EM. Se estimó que el límite de la cuantificación era 1 ng/ml para ambos analitos.

Resultados:

25 Las semividas de eliminación aparentes ( $t_{1/2}$ ) medidas en el hombre en el día 10 del estudio para el compuesto de fórmula I y para el compuesto de referencia respecto de cada una de las diferentes dosis administradas diariamente (1, 3, 10 y 30 mg respectivamente) pueden encontrarse en la Tabla 4 a continuación (los datos son medias geométricas).

**Tabla 4**

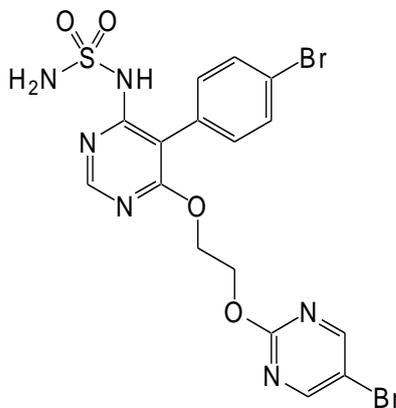
Compuesto	$t_{1/2}$ (h)			
	dosis de 1 mg	dosis de 3 mg	dosis de 10 mg	dosis de 30 mg
Compuesto de referencia	15,2	18,5	13,7	14,3
Compuesto de fórmula I	46,6	55,8	43,0	47,0

**Resumen de las propiedades farmacológicas del compuesto de la invención**

30 Como se puede observar, el compuesto de fórmula I es un antagonista del receptor endotelina (ver "Inhibición de la unión de endotelina a membranas de células CHO que portan receptores ET humanos", Tabla 1 e "Inhibición de contracciones inducidas por endotelina en anillos de aorta aislados de rata (receptores ET<sub>A</sub>) y de anillos de tráquea de rata (receptores ET<sub>B</sub>)", Tabla 2) tiene una semivida mucho mayor (en ratas y en humanos) y un aclaramiento mucho menor (en ratas) que el compuesto de referencia de WO 02/053557 (ver "Farmacocinética en la rata después de administración oral de dosis única", Tabla 3 y "Farmacocinética en el hombre después de administración oral de  
35 dosis múltiples", Tabla 4).

## REIVINDICACIONES

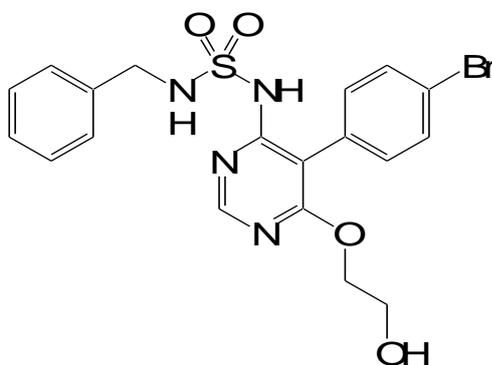
1. El compuesto que tiene la fórmula I



I

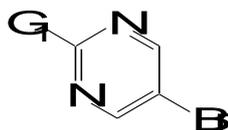
- 5 o una sal del mismo.
2. Como un medicamento, un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, el compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1 o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 10
4. El uso del compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento concebido para el tratamiento de la hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y del miocardio, insuficiencia renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, úlceras digitales o hipertensión portal así como para el tratamiento o la prevención de aterosclerosis, reestenosis después de angioplastia con balón o con endoprótesis, inflamación, úlcera estomacal y del duodeno, cáncer, melanoma, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de la audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, septicemia por gramnegativos, *shock*, anemia de las células falsiformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, enfermedades de los tejidos conectivos, complicaciones diabéticas, complicaciones de la cirugía vascular o cardíaca o después del transplante de órganos, complicaciones del tratamiento con ciclosporina, dolor o hiperlipidemia.
- 15
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el medicamento está concebido para el tratamiento de una enfermedad seleccionada desde el grupo que consiste en hipertensión, hipertensión pulmonar, arteriopatía diabética, insuficiencia del corazón, disfunción eréctil y angina de pecho.
- 20
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el medicamento preparado está concebido para el tratamiento de la hipertensión.
- 25
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el medicamento preparado está concebido para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
- 30
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el medicamento preparado está concebido para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
- 35
9. El compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y del miocardio, insuficiencia renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, úlceras digitales o hipertensión portal así como para el tratamiento o la prevención de aterosclerosis, reestenosis después de angioplastia con balón o con endoprótesis, inflamación, úlcera estomacal y del duodeno, cáncer, melanoma, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de la audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, septicemia por gramnegativos, *shock*, anemia de las células falsiformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, enfermedades de los tejidos conectivos, complicaciones diabéticas, complicaciones de la cirugía vascular o cardíaca o después del transplante de órganos, complicaciones del tratamiento con ciclosporina, dolor o hiperlipidemia.
- 40

10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, hipertensión pulmonar, arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil y angina de pecho.
- 5 11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de la hipertensión.
12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
- 10 14. Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, procedimiento que comprende las siguientes etapas:
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I-2<sub>B</sub>



I-2

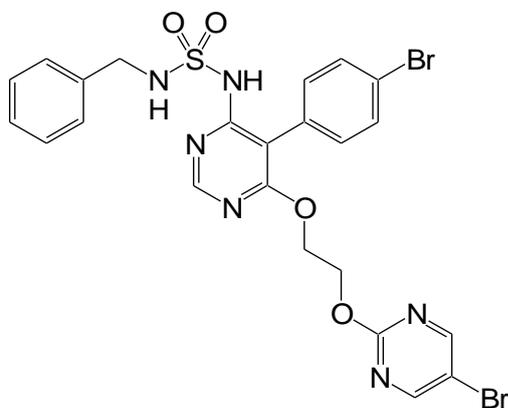
- 15 en la que PG es bencilo, 4-metoxi-bencilo o 2,4-dimetoxibencilo, con un compuesto de fórmula I-3



I-3

- 20 en la que G<sub>1</sub> representa un átomo cloruro o bromuro o un grupo metilsulfonilo o etilsulfonilo, en presencia de una base fuerte; y

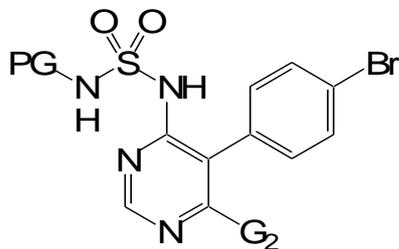
- b) escindir del grupo bencilo del compuesto de fórmula I-1 obtenido en la etapa a)



I-1

empleando, cuando PG es bencilo,  $\text{BCl}_3$  o  $\text{BBr}_3$  o, cuando PG es 4-metoxi-bencilo o 2,4-dimetoxibencilo, nitrato de amonio y cerio o 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende la etapa adicional de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I-4



I-4

en la que PG representa bencilo y G<sub>2</sub> representa un átomo de halógeno

con etilenglicol en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula 1-2.