

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 194**

51 Int. Cl.:

C07D 409/10 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2006 E 06726719 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **26.12.2007 EP 1869023**

54 Título: **Nuevos agonistas tricíclicos de la angiotensina II**

30 Prioridad:

12.04.2005 US 670251 P

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

11.02.2013

73 Titular/es:

VICORE PHARMA AB (100.0%)

Haraldsgatan 5

413 14 Göteborg, SE

72 Inventor/es:

ALTERMAN, MATHIAS;

WU, XIONGYU y

HALLBERG, A.

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 194 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

Nuevos agonistas tricíclicos de la angiotensina II.

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 (Ang II), en especial agonistas del receptor tipo 2 de Ang II (denominado en lo sucesivo receptor AT2), y especialmente agonistas que se unen selectivamente a ese receptor. La invención se refiere además al uso de tales compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a las vías sintéticas para su producción.

Antecedentes y Estado de la Técnica

10 [0002] La hormona endógena angiotensina II es un octapéptido lineal (ASP1-Arg2-Vae-Tyr4-Ile5-His6-Pro7-Phe8), y es el componente activo del sistema renina-angiotensina (RAS). Se produce por el procesamiento secuencial de la pro-hormona angiotensinógena por la enzima convertidora de renina y angiotensina (ACE).

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

20 [0004] Han sido identificadas dos clases principales de receptores Ang II, y se designan como receptor tipo 1 (en adelante receptor AT1) y receptor AT2. El receptor AT 1 se expresa en la mayoría de los órganos y se cree que es el responsable de la mayoría de los efectos biológicos de la AngII. El receptor AT2 es más frecuente que el receptor AT1 en tejidos fetales, ovarios adultos, médula adrenal y el páncreas. Se ha informado una distribución igual en cerebro y en útero (Ardaillou, J Am. Soc. Nephrol., 10, S30-39 (1999)).

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

25 [0006] El receptor AT2 también ha demostrado estar implicado en la apoptosis e inhibición de la proliferación celular (ver de Gasparo et al, supra). Además, parece desempeñar un papel en el control de la presión sanguínea. Por ejemplo, se ha demostrado en ratones transgénicos que carecen de receptores AT2 que su presión sanguínea era elevada. Además, se ha concluido que el receptor AT2 está involucrado en el comportamiento exploratorio, la sensibilidad al dolor y la termorregulación.

30 [0007] La expresión de los receptores AT2 también se ha demostrado que aumenta en circunstancias patológicas, como en la lesión vascular, cicatrización de heridas e insuficiencia cardíaca (ver de Gasparo et al, supra).

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

35 [0009] Más recientemente, los agonistas del receptor AT2 han demostrado ser de potencial utilidad en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos del tracto digestivo, como la dispepsia y el síndrome de colon irritable, así como el fallo multiorgánico. (Ver solicitud de patente internacional WO 99/43339).

40 [0010] Los antagonistas de Ang II (que se unen a los receptores AT1 y/o AT2) han sido divulgados en particular en las solicitudes internacionales WO 93/04045, WO 93/04046, WO 94/28896 y WO 94111379, en las patentes US números 5.312.820 y 5.512.681, en las solicitudes de patente Europea EP 0 499 415, EP 399 731 y EP 399 732 y en Pandya et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 9, 291-300 (2001). El uso de los compuestos divulgados en estos documentos como agonistas de Ang II, y, en particular, el receptor AT2, no está contemplado.

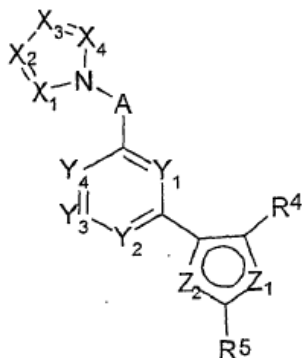
45 [0011] La patente US número 5.444.067 divulga compuestos que comprenden un grupo imidazolil unido, a través de un puente de metileno, a una fracción feniltiofeno, como agonistas de Ang II. El anillo fenilo de la fracción feniltiofeno en estas moléculas está 1,4-disustituido con el grupo tiofeno y el grupo imidazoliide (que está unido a través de un puente metileno).

50 [0012] Más recientemente, las solicitudes internacionales de patente WO 02/96883, WO 03/064414, WO 2004/085420, WO 2004/046128, 2004/046141 y WO 2004/046137 han revelado diversos compuestos multicíclicos como agonistas de AngII y, en particular, como agonistas selectivos del receptor AT2. En los compuestos divulgados en estos documentos, un anillo arilo central está disustituido en la configuración 1,4 (para). Ninguno de estos documentos menciona o sugiere los compuestos en los que tal grupo arilo es disustituido en la configuración 1,3 (meta).

[0013] Hemos descubierto ahora que estos compuestos son agonistas eficaces y/o selectivos de los receptores AT2 y por tanto se espera que encuentren utilidad particular en las afecciones antes mencionadas.

Divulgación de la invención

[0014] Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



- 5 en la que
- A representa -CH₂-, -C(O)-, -C(O)-CH₂- (en el que el grupo C(O) - se une al anillo que tiene Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄) o -CH₂-CH₂-;
- uno de X₁ y X₂ representa -N- y el otro representa -C(R₁)-;
- X₃ representa -N-o-C(R₂)-;
- 10 X₄ representa -N-o-C(R₃)-;
- R₁, R₂ y R₃ representan independientemente H, alquilo C₁-6, alcoxi C₁-6, alcoxi C₁-6 -alquilo C₁-6, Ar₁, Het₁ alquilo C₁-3-Ar₂, C₁-3-alquilo-Het₂, C₁-3-alcoxi-Ar₃, C₁-3 alcoxi-Het₃, halo, -C(O)-alquilo C₁-6, -C(O)-Ar₄ o -C(O)-Het₄, o
- R₂ y R₃ pueden estar unidos para formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo aromático de 5 - o 6 elementos que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos;
- 15 Ar₁, Ar₂, Ar₃ y Ar₄ cada uno representa independientemente un grupo arilo C₆-10, cuyo grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halo, nitro, alquilo C₁-6 (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR_{11a}), alcoxi C₁-6, 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)NCR_{12j}) R_{12k}, -N(R_{12m})S(O)₂R_{11b}, -S(O)_nR_{11c}, -OS(O)₂R_{11d} y -S(O)₂N(R_{12n})R_{12p};
- 20 Het₁, Het₂, Het₃ y Het₄ cada uno representa independientemente un grupo heterocíclico de cuatro a doce elementos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, cuyo grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halo, nitro, alquilo C₁-6 (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR_{11a}), alcoxi C₁-6, 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)₂R_{11b}, -S(O)_nR_{11c}, -OS(O)₂R_{11d} y -S(O)₂N(R_{12n})R_{12p};
- 25 R_{11a} a R_{11d} representan independientemente, en cada ocasión cuando se usan aquí, alquilo C₁-6;
- R_{12a} a R_{12p} representan independientemente, en cada ocasión cuando se usan aquí, H o alquilo C₁-6;
- n representa 0, 1 ó 2;
- Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄ representan independientemente -CH-o-CF-;
- 30 Z₁, representa -CH-, -O-, -S-, -N-o-CH=CH-;
- Z₂ representa -CH-, -O-, -S-o-N-;
- siempre que:
- (a) Z₁ y Z₂ no sean iguales;
- (b) cuando Z₁ representa -CH=CH-, entonces Z₂ sólo puede representar -CH- o -N-, y

(c) salvo en el caso específico en el que Z1 representa -CH=CH-, y Z2 representa -CH-, cuando un Z1 y Z2 representa -CH-, entonces el otro representa -O- o -S-;

R4 representa -S(O)2 N(H)C(O)R6, -S(O)2N(H)S(O)2R6, -C(O)N(H)S(O)2R6, o, cuando Z1 representa -CH=CH-, R4 puede representar -N(H)S(O)2N(H)C(O)R7 o -N(H)C(O)N(H)S(O)2R7;

5 R5 representa alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxi C1-6- alquilo C1-6 o di-alquilamino C1-3-alquilo-C1-4;

R6 representa alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxi C1-6- alquilo C1-6, alcoxi- C1-3 alcoxi C1-6, alquilamino C1-6 o di-alquilamino C1-6; y

R7 representa alquilo C1-6,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

10 cuyos compuestos y sales se designan en conjunto como "los compuestos de la invención".

[0015] Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Estas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de una forma de ácido libre o base libre de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas estándar (por ejemplo, en vacío o por liofilización). Las sales también pueden ser preparadas mediante el intercambio de un contra-ión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contra-ion, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

[0016] A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo, y las partes alquilo de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alquilamino, grupos alquilaminoalquilo, alquil-arilo, grupos alquil-heterocíclicos, alcoxi-arilo y grupos alcoxi-heterocíclicos, como se ha definido aquí pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (por ejemplo, un mínimo de tres) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada y/o cíclicos. Además, cuando hay un número suficiente (por ejemplo, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, estos grupos también pueden ser parcialmente cíclicos. Estos grupos alquilo, y las partes alquilo de grupos alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquil arilo, alquil-heterocíclico, alcoxi-arilo y grupos alcoxi-heterocíclicos, también pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente (por ejemplo, un mínimo de dos) de átomos de carbono, ser insaturados. A menos que se especifique lo contrario, estos grupos también pueden estar sustituidos por uno o más átomos halo, y especialmente de flúor.

Principio del formulario

[0017] Para evitar dudas, los grupos alcoxi y alcoxialcoxi se unen al resto de la molécula a través de el/un átomo de oxígeno de ese grupo, los grupos alquilamino se unen al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno de la parte amino de ese grupo, los grupos alquilaminoalquilo, alcoxialquilo alquil-arilo y alquil-heterocíclico se unen al resto de la molécula a través de la parte alquilo de ese grupo y los grupos alcoxi-arilo y alcoxi-heterocíclicos están unidos con el resto de la molécula a través de la parte alquilo de la parte alcoxi de ese grupo.

[0018] El término "halo", cuando se utiliza aquí, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

[0019] Para evitar dudas, en los casos en que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la invención (por ejemplo, R1 y R2) pueda ser la misma, las identidades reales de los sustituyentes respectivos no son de ninguna manera interdependientes. Por ejemplo, en la situación en la que ambos R1 y R2 representan grupos alquilo C1-6, los dos grupos alquilo en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Del mismo modo, cuando los grupos arilo y heterocíclicos son sustituidos por más de un sustituyente tal como aquí se ha definido, las identidades de los sustituyentes individuales no deben ser consideradas como interdependientes.

[0020] Los grupos arilo C6-10 incluyen fenilo, naftilo y similares (preferiblemente fenilo). Los sustituyentes opcionales preferidos en los grupos aromáticos incluyen halo, -OH, ciano, nitro, grupos alquilo C1-6 (por ejemplo, C1-3) (tal como metilo) y grupos alcoxi C1-6 (por ejemplo, C1-3).

[0021] Los grupos Het (Het1 Het2, Het3 y Het4) que pueden mencionarse incluyen los que contienen 1 a 4 heteroátomos (seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y/o azufre) y en los que el número total de átomos en el sistema de anillos está entre cinco y doce. Los grupos Het (Het1 Het2, Het3 y Het4) pueden tener un carácter completamente saturado, totalmente aromático, parcialmente aromático, y/o bicíclico. Los grupos heterocíclicos que pueden mencionarse incluyen benzodioxanil, benzodioxepanil, benzodioxolil, benzofuranilo, benzofurazanilo, bencimidazolilo, benzomorfolino, benzotiofenilo, cromanil, cinnolinil, dioxanil, furanilo, hidantoinil, imidazolilo; imidazo[1,2-a] piridinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinilo, oxazolilo, ftalalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidmonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiofenilo, tiocromanilo, triazolilo, tetrazolilo y similares. Valores de Het1 que se pueden mencionar incluyen furanilo, tiazolilo y, en particular, tiofenilo (por

ejemplo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo) y piridinilo (por ejemplo, 2-piridinilo). Valores de Het2 que se pueden mencionar incluyen furanilo, tiofenilo, tiazolilo y piridinilo. Valores de Het3 y Het4 que se pueden mencionar incluyen piridinilo.

5 [0022] Los sustituyentes en los grupos Het (Het1, Het2, Het3 y Het4) pueden, donde sea apropiado, localizarse en cualquier átomo del sistema de anillos incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de los grupos Het (Het1, Het2, Het3 y Het4) puede ser a través de cualquier átomo en el sistema de anillos, incluyendo (donde sea apropiado) un heteroátomo, o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado que puede estar presente como parte del sistema de anillos. Los grupos Het (Het1, Het2, Het3 y Het4) también puede estar en la forma N- o S-oxidada.

10 [0023] Los sistemas de anillos preferidos que comprenden los sustituyentes Y1, Y2, Y3 y Y4 incluyen grupos fenilo. Para evitar dudas, los sistemas de anillos en compuestos de la fórmula I que comprenden los grupos Z1 y Z2, son de naturaleza aromáticos. En algunos casos, por ejemplo, en los casos en que uno de Z1 y Z2 representa -N-, el experto apreciará que un átomo de hidrógeno más debe estar unido necesariamente a ese átomo de N, con el fin de garantizar el cumplimiento de las normas de valencia. Sistemas de anillos preferidos que comprenden Z1 y Z2 incluyen los grupos oxazol, grupos tiazol, grupos piridinilo, grupos furanilo y, en particular, los grupos tiofenilo y grupos fenilo.

15 [0024] En este sentido, los compuestos de la invención pueden mostrar tautomería. Todas las formas tautómeras y sus mezclas están incluidas en el ámbito de la invención.

20 [0025] Los compuestos de la invención contienen también uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto, pueden mostrar isomería óptica y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los estereoisómeros diferentes pueden ser aislados mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos utilizando, por ejemplo, técnicas convencionales como cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden prepararse mediante reacción de los productos de partida adecuados ópticamente activos en condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivación, por ejemplo, con un ácido homoquiral seguida de una 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.

25 [0026] Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

cuando X1 representa -C(R1)-, entonces:

- (a) X3 representa -C(R2)- y X4 representa -N-;
- (b) X3 y X4 representan ambos N, o, más preferiblemente,
- (c) X3 representa -C(R2)- y X4 representa -C(R3) -, o

30 (ii) cuando X1 representa -N-, entonces

- (a) X3 representa -N- y X4 representa -C(R3) -;
- (b) X3 y X4 representan ambos N, o, más preferiblemente,
- (c) X3 representa C (R2) y X4 representa -C(R3)-.

[0027] Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que:

35 A representa -CH2-, -C(O)-CH, - o -CH2-CH2-;

X3 representa -C(R2) -;

X4 representa -C(R3) -;

R1 representa:

hidrógeno;

40 halógeno (por ejemplo, cloro);

C1-4 alquilo, como metilo, etilo y butilo (por ejemplo, n-butilo), cuyo grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor (para formar, por ejemplo, un grupo trifluorometilo);

Ar1, tal como fenilo;

Het1 tal como como tiofenilo (por ejemplo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo) o piridinilo (por ejemplo, 2-piridinil), o

45 -C(O)-alquilo C1-3 (por ejemplo, -C(O)-metilo);

R2 representa alquilo C1-3, o, especialmente, H;

R3 representa alquilo C1-3, o, especialmente, H, o

R2 y R3 están unidos para formar un anillo bencénico más, que contiene opcionalmente uno o dos (por ejemplo uno) heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno), formando así, por ejemplo, un anillo de piridina;

5 Y1, Y2, Y3 y Y4 representan todos -CH-;

Z1 representa -CH=CH- o, especialmente, -S-;

Z2 representa -CH-;

R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R6;

R5 representa alquilo C1-4, tal como n-butilo o, más concretamente, iso-butilo;

10 R6 representa alcoxi-C1-4-alquilo-C1-3 o alcoxi-C1-4 (tal como n-butoximetil, iso-butoxi y, especialmente, n-butoxi).

[0028] Los sistemas de anillos preferidos que comprenden los sustituyentes X1, X2, X3 y X4 incluyen grupos 1,2,4-triazol, grupos tetrazol y, en particular, grupos pirazol y grupos imidazol.

[0029] Cuando R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R6, -S(O)2N(H)S(O)2R6 o C(O)N(H)S(O)2R6, los valores preferidos de R6 incluyen n-butoximetil, iso-butoxi y, especialmente, n-butoxi.

15 [0030] Cuando X3 y X4 representan -C(R2)- y -C(R3)-, respectivamente, y R2 y R3 están unidos, entonces se prefiere que:

X1 represente -C(R1) - X2 y representa -N-, y/o

el sistema de anillo biarilo resultante representa un sistema de anillo biarilo 5,6-fusionado, tal como un grupo benzoimidazolil (por ejemplo, benzoimidazol-1-il) o un grupo azobenzimidazolil (por ejemplo, imidazo [4,5-b] piridina-3-il o imidazo [4,5-b] piridina-1-il).

20

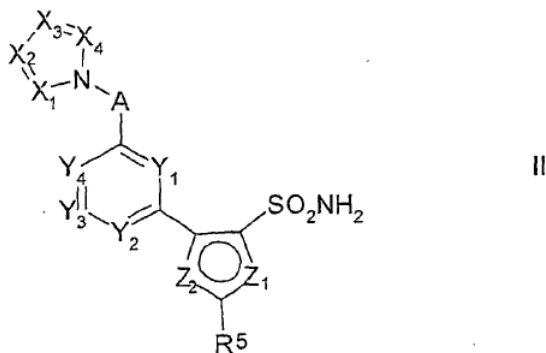
[0031] Los compuestos más preferidos de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos descritos en adelante.

[0032] Los compuestos de la fórmula I pueden hacerse según técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo como se describe más adelante.

25

[0033] Según un aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, proceso que comprende:

(I) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R6 o -S(O)2N(H)S(O)2R6, y R6 es como se ha definido anteriormente, la reacción de un compuesto de fórmula II,



30

en la que A, X1, X2, X3, X4, Y1, Y2, Y3, Y4, Z1, Z2 y R5 son como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula III,



en la que G representa -C(O) o -S(O)2- (según proceda), L1 representa un grupo saliente adecuado, como un halógeno (por ejemplo, cloro o bromo) y R6 es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, a temperatura ambiente o superior (por ejemplo, hasta 60-70 ° C) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, pirrolidinopiridina, piridina, trietilamina, tributilamina, trimetilamina, dimetilaminopiridina, di-iso-propilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno, hidróxido de sodio, carbonato sódico, o sus mezclas) y un disolvente adecuado (por ejemplo, piridina, diclorometano,

35

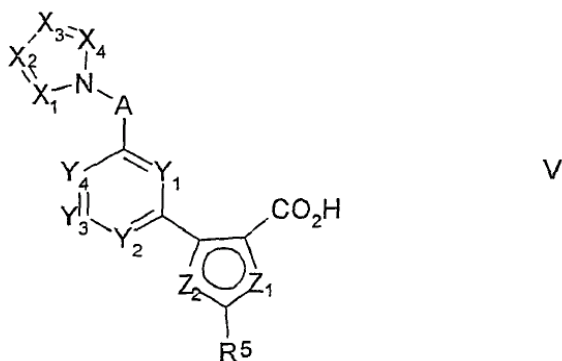
5 cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, trifluorometilbenzeno, trietilamina, agua, o mezclas de ellos). Los sistemas base/disolvente preferidos para los compuestos de fórmula III en la que G es -C(O)- incluyen pirrolidinopiridina/piridina, pirrolidinopyridina/trietilamina, dimetilaminopiridina/piridina, dimetilaminopiridina/trietilamina, carbonato de sodio/diclorometano/gua o pirrolidinopiridina/trietilamina/diclorometano. Los sistemas base/disolvente preferidos para los compuestos de fórmula III en la que G es -S(O)₂- incluyen NaOH/THF;

(ii) para compuestos de la fórmula I en los que R₄ representa -S(O)₂N(H)C(O)R₆ y R₆ representa alcoxi C₁-6-alquilo C₁-6, el acoplamiento de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula IV,



10 en la que R₆a representa alcoxi C₁-6-alquilo C₁-6, por ejemplo bajo condiciones similares a las descritas en el paso (i) anterior, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1,1'-carbonil-diimidazol, N, N'-díciclohexilcarbodiimida, N, N'-disuccinimidil carbonato, benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino) fosfoniohexafluorofosfato, 2-(1H-benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato, benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato, bromo-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato o 2-(1H-benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluorocarbonato), una base adecuada (como se menciona en el paso (i) anterior) y un disolvente apropiado (como se menciona en el paso (i) anterior);

15 (iii) para los compuestos de fórmula I en los que R₄ representa -C(O)N(H)S(O)₂R₆, y R₆ es como se ha definido anteriormente, el acoplamiento de un compuesto de fórmula V,

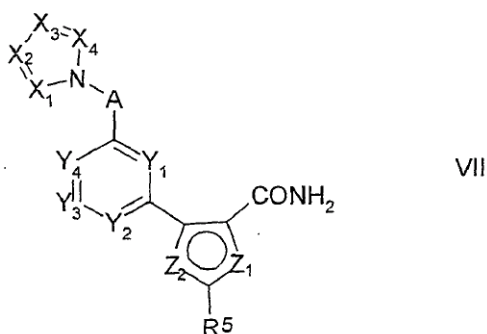


20 en la que A, X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂ y R₅ son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula VI,

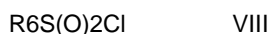


25 en la que R₆ es como se ha definido anteriormente, por ejemplo en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (como los descritos anteriormente en el paso (ii)), y bajo condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R₄ representa -S(O)₂N(H)C(O)R₆ y R₆ representa alcoxi C₁-6-alquilo C₁-6 (es decir, paso de proceso (ii));

(iv) para compuestos de fórmula I en los que R₄ representa -C(O)N(H)S(O)₂R₆, y R₆ es como se ha definido anteriormente, el acoplamiento de un compuesto de fórmula VII,

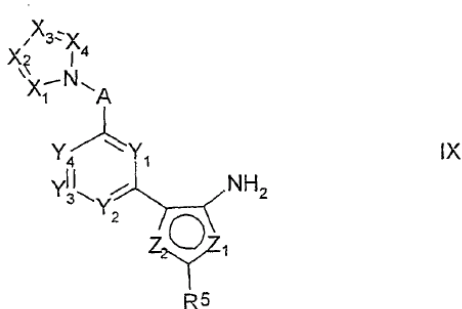


30 en la que A, X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂ y R₅ son como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula VIII,

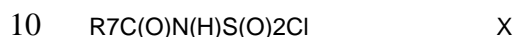


en la que R6 es como se ha definido anteriormente, por ejemplo en torno a 50°C en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidruro de sodio) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo THF);

- 5 (v) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -N(H)S(O)2N(H)C(O)R7 y R7 es como se ha definido anteriormente, la reacción de un compuesto de fórmula IX,



en la que A, X1, X2, X3, X4, Y1, Y2, Y3, Y4, Z1, Z2 y R5 son como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula X,



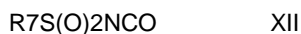
donde R7 es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, a o alrededor de la temperatura ambiente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de sodio o trietilamina) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, benceno o diclorometano);

- 15 (vi) para los compuestos de fórmula I en los que R4 representa -N(H)C(O)N(H)S(O)2R7 y R7 es como se ha definido anteriormente, la reacción de un compuesto de fórmula IX tal como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XI,



20 en el que Rx representa un grupo saliente adecuado, como un halo (por ejemplo, cloro o bromo) o alcoxi (por ejemplo, -O-alquilo-C1-2) y R7 es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, a o alrededor de la temperatura ambiente en presencia de disolventes orgánicos adecuados (por ejemplo, diclorometano). Alternativamente Rx puede representar -OH, en cuyo caso la reacción de acoplamiento se puede realizar bajo condiciones como las descritas anteriormente con respecto al proceso (ii) anterior;

- 25 (vii) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -N(H)C(O)N(H)S(O)2R7 y R7 es como se ha definido anteriormente, la reacción de un compuesto de fórmula IX tal como se ha definido anteriormente con un compuesto de isocianato de fórmula XII,



en la que R7 es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, a o alrededor de la temperatura ambiente en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano);

- 30 (viii) para los compuestos de fórmula I en los que R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R 'y R6 representa alquilamino C1-6, la reacción de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente con un compuesto de isocianato de fórmula XIII,



en la que R6b es alquilo C1-6, por ejemplo, a o alrededor de la temperatura ambiente en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidróxido de sodio

- 35 o hidróxido de potasio y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo acetona o acetonitrilo);

(ix) para los compuestos de fórmula I en los que R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R6 y R6 representa di-alquilamino C1-6, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en el que R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R6 y R6 representa alcoxi C1-6, con una amina de fórmula XIV,

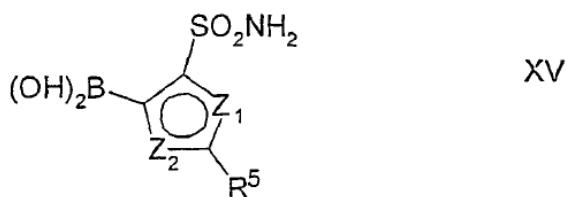
R6cN (H) R6d

XIV

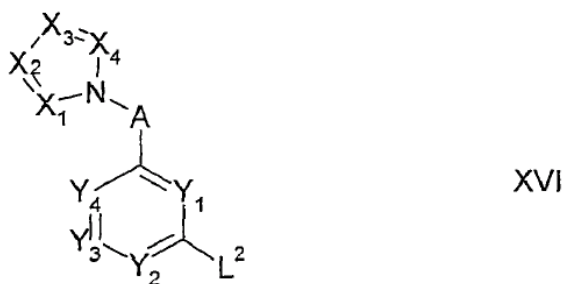
donde R6c y R6d representan independientemente alquilo C1-6, por ejemplo, por encima de la temperatura ambiente (por ejemplo, entre 70°C y 100°C) en presencia de un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, tolueno), o

- 5 (x) para compuestos de fórmula I en los que R1, R2 o R3 representan halo, la reacción de un compuesto que corresponde a un compuesto de fórmula I en el que R1, R2 y/o R3 representa un grupo saliente apropiado (como un grupo piridinio) con una fuente de iones haluro (por ejemplo, cloruro, bromuro o ioduro) en unas condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica.

[0034] Se pueden preparar compuestos de fórmula II por reacción de un compuesto de fórmula XV,



- 10 donde R5, Z1 y Z2 son como se ha definido anteriormente, o un derivado N-protégido de los mismos, con un compuesto de fórmula XVI,



- 15 donde L2 representa un grupo saliente adecuado, como metilsulfonato (por ejemplo, trifluorometilsulfonato), o halo, como yodo o bromo, y A, X1, Z2, X3, X4, Y1, Y2, Y3 e Y4 son como se ha definido anteriormente, por ejemplo en presencia de un sistema catalizador de acoplamiento adecuado (por ejemplo, un catalizador de paladio, tal como Pd(PPh3)4 o Pd(OAc)2/ligando (en el que el ligando puede ser, por ejemplo, PPh3, P(o-Tol)3 o 1,1'-bis (difenilfosfina) fenoceno)) y una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o di-iso-propilamina)), así como un sistema disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, etanol, dimetoximetano, dimetilformamida, etilenglicol dimetil éter, agua, dioxano o mezclas de los mismos). Esta reacción puede llevarse a cabo por encima de la temperatura ambiente (por ejemplo, a la temperatura de reflujo del sistema disolvente empleado). Si se emplea una versión protegida del compuesto de fórmula XV, esta reacción puede ser seguida de la desprotección del grupo SO2NH bajo condiciones estándar, por ejemplo como se describe más adelante.
- 20

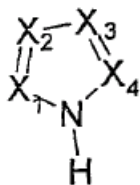
- 25 [0035] Los compuestos de fórmula II en los que R1 R2 y R3 no representan H o halo, pueden ser preparados por reacción del compuesto correspondiente de fórmula II en el que R1, R2 y/o R3 representan (según proceda) halo (por ejemplo, bromo), con un compuesto de fórmula XVIa,

Rq-B(OH)2

XVIa

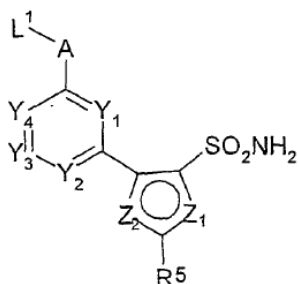
- 30 en la que Rq representa R1, R2 o R3 (según proceda), siempre que no represente H o halo, por ejemplo bajo condiciones similares a las descritas anteriormente en relación con el primer proceso para la preparación de compuestos de fórmula II.

[0036] Los compuestos de fórmula II, alternativamente, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XVII,



XVII

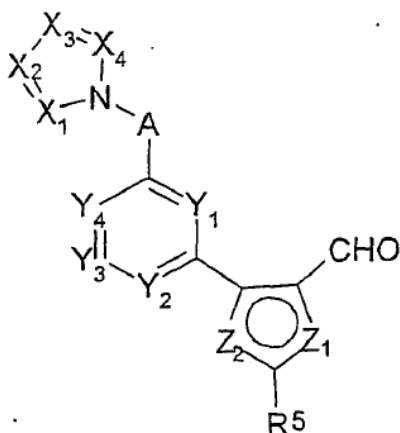
donde X1, X2, X3 y X4 son como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XVIII,



XVIII

5 en la que A, Y1, Y2, Y3, Y4, Z1, Z2, R5 y L1 son como se ha definido anteriormente (L1, en particular, puede
 10 representar bromo), o un derivado N-protégido del mismo, por ejemplo en 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, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, trietilamina o di-
 isopropiletilamina) y un disolvente orgánico adecuado (DMSO, dioxano, DMF, THF o CH₂Cl₂). En el caso en que la
 base no sea empleada, el experto apreciará que puede ser necesario emplear al menos dos equivalentes del
 compuesto de fórmula XVII. Si se emplea una versión protegida del compuesto de fórmula XVIII, esta reacción puede
 ser seguida de desprotección del grupo SO₂NH en condiciones estándar, por ejemplo como se describe más adelante.
 Adicionalmente, compuestos de la fórmula II en los que Z1 es -CH=CH- y Z2 es -CH- se pueden preparar por analogía
 con los procesos descritos anteriormente en entre otros, la patente US. número 5.312.820. Además, se pueden preparar
 15 compuestos de fórmula II en los que Z1 es -S- y Z2 es -CH- por analogía con procedimientos descritos entre otros en la
 solicitud de patente GB 2281298.

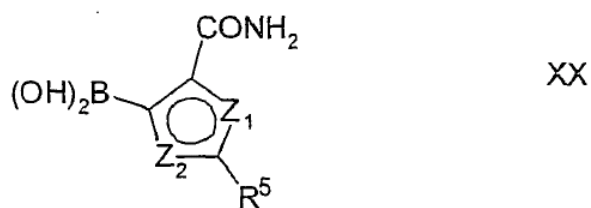
[0037] Los compuestos de fórmula V se pueden preparar por oxidación de un compuesto de fórmula XIX,



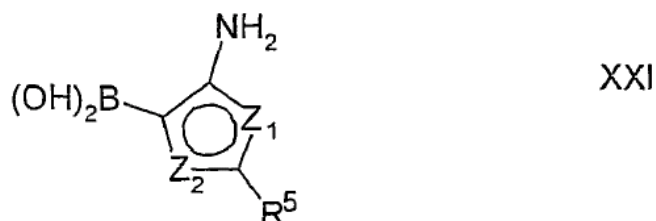
XIX

20 donde A, X1, X2, X3, X4, Y1, Y2, Y3, Y4, Z1, Z2 y R5 son como se ha definido antes, por ejemplo bajo condiciones
 estándar de oxidación en presencia de un agente oxidante adecuado, como permanganato potásico u óxido de cromo
 (VI).

[0038] Los compuestos de las fórmulas VII y IX pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula XVI
 como se ha definido anteriormente con (en el caso de un compuesto de fórmula VII) un compuesto de fórmula XX,

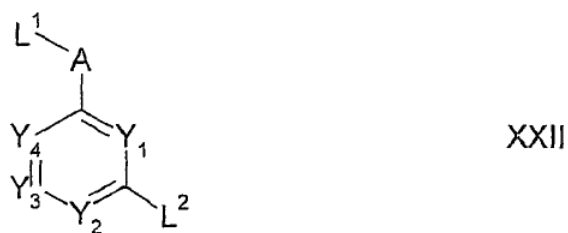


o (en el caso de un compuesto de fórmula IX) un compuesto de fórmula XXI,



5 en la que, en ambos casos, Z1, Z2 y R5 son como se ha definido anteriormente, o derivados N-prottegidos del mismo, por ejemplo, en condiciones similares a las descritas anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula II (primer proceso). Si se emplean versiones protegidas de los compuestos de las fórmulas XX y XXI, estas reacciones pueden ser seguidas de desprotección del grupo NH en condiciones estándar (por ejemplo, empleando ácido).

[0039] Los compuestos de fórmula XVI pueden ser preparado por técnicas estándar, por ejemplo, por medio de reacción de un compuesto de fórmula XVII como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XXII,



10

donde A, Y1, Y2, Y3, Y4, L3 y L2 son como antesse ha definido, por ejemplo, en condiciones similares a las descritas anteriormente en relación con la preparación de compuestos de fórmula II (tercer proceso).

15 [0040] Pueden prepararse compuestos de fórmula XVI en los que A representa -CH2- o -CH2-CH2- por reducción de un correspondiente compuesto de fórmula XVI en el que A representa -C(O)- o -C(O)-CH2, respectivamente. En cada caso pueden emplearse las condiciones de reducción adecuadas (por ejemplo, utilizando un agente reductor quimioselectivo). En el primer caso, los agentes reductores adecuados incluyen borano e hidruro de litio y aluminio. En el último caso, las condiciones adecuadas son: empleo de NaBH4 en presencia de un ácido (por ejemplo, CH3COOH o CF3COOH); condiciones de reducción Wolff-Kishner (es decir, por conversión del grupo carbonilo a una hidrazona, seguido por eliminación inducida por la base); la conversión del carbonilo al análogo tioacetal (por ejemplo, por reacción con un ditiano) seguido de la reducción con, por ejemplo níquel Raney; reducción al correspondiente alcohol (por ejemplo, en presencia de NaBH4 en un disolvente alcohólico), seguido de la conversión del alcohol al correspondiente tioéster (por ejemplo, mediante el empleo de CS2 y una base en un disolvente (por ejemplo, NaH en THF), reacción con un haluro de alquilo para conversión al correspondiente tioéster alquilo) y, finalmente, el tratamiento del tioéster alquilo así formado con un reactivo, o una mezcla de reactivos apropiado, tales como (alquilo C1-6)3SnH (por ejemplo, (butilo)3SnH) y una cantidad catalítica de AIBN (azo-iso-butironitrilo), di-alquil(por ejemplo, alquilo di-C1-6) fosfitos o ácido hipofosforoso, todo ello bajo condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo en el caso de reacción con (alquilo C1-6)3SnH y AIBN, en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, THF) a temperatura elevada (por ejemplo, de reflujo)), o la reducción en presencia de ácido hipofosforoso con yodo en ácido acético.

25

30 [0041] Los compuestos de fórmula XVII están fácilmente disponibles. Por ejemplo, compuestos de fórmula XVII en los que X1 y/o X4 representan -C(R1)- y -C(R3)-, respectivamente, y R1 y/o R3 representan alquilo C1-6, alcoxi C1-6- alquilo C1-6, alquilo C1-3-Ar2, alquilo C1-3-Het2, halo, -C(O)-alquilo C1-6, -C(O)-Ar4 o -C(O)-Het4, pueden ser preparados según los procedimientos de la bibliografía descritos a continuación o por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en donde R1 y/o R3 (según proceda), representan hidrógeno con una base adecuada (tal

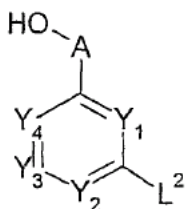
como, una base de litio (por ejemplo, BuLi y, especialmente, n-BuLi) seguido de enfriamiento con un compuesto de fórmula XXIIa,

Rq2L1

XXIIa

5 donde Rq2 representa alquilo C1-6, alcoxi C1-6-alquilo C1-6, alquilo C1-3-Ar2, alquilo C1-3-Het2, halo, -C(O)-alquilo C1-6, -C(O)-Ar4 o -C(O)-Het4 y L1 es como se ha definido anteriormente. Esta reacción puede realizarse en presencia de un disolvente apropiado, tal como un disolvente aprótico polar (por ejemplo, THF), por ejemplo por debajo de la temperatura ambiente (por ejemplo, entre 0°C y -78°C), seguido de la adición de un compuesto apropiado de fórmula XXIIa (por ejemplo, un bromuro de alquilo para la introducción de un grupo alquilo C1-6 o CH3CON(CH3)2 para la introducción de un grupo C(O)-CH3). La persona experta apreciará que el grupo NH del compuesto de fórmula XVII puede primero necesitar ser protegido (por ejemplo, por un grupo dietoximetil, que puede ser introducido por la reacción de HC(OEt)3 y ácido (por ejemplo, ácido p-toluensulfónico)) y eliminado posteriormente (por ejemplo, por hidrólisis ácida). Los compuestos de fórmula XVIII se pueden preparar por analogía con los procesos descritos en, entre otros, la patente US. número 5.312.820, en la solicitud de patente de UK GB 2281298, y/o por reacción de un compuesto de fórmula XV como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XXIII,

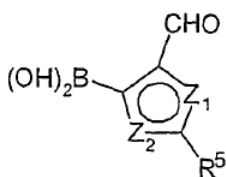
15



XXIII

20 en la que A, Y1, Y2, Y3, Y4 y L2 son como se ha definido anteriormente, por ejemplo, en condiciones similares a las descritas anteriormente con respecto a la preparación de compuestos de fórmula II (primer proceso), seguido de la conversión del grupo OH en un grupo saliente apropiado L1 a través de un intermedio (por ejemplo, en el caso donde L1 es bromo, la conversión puede llevarse a cabo mediante la reacción con CBr4, por ejemplo, a o alrededor de la temperatura ambiente en presencia de una base (por ejemplo, trifenilfosfina) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo DMF)). Por otra parte, el grupo hidroxilo puede ser convertido a un grupo saliente sulfonato (por ejemplo, mesilato o triflato) empleando un reactivo adecuado (por ejemplo, un haluro de sulfonilo tal como cloruro de tosilo, cloruro de mesilo o anhídrido trifílico).

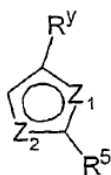
25 [0042] Compuestos de fórmula XIX se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XVI como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XXIV,



XXIV

30 donde Z1, Z2 y R5 son como se ha definido anteriormente, o un derivado protegido (en la parte aldehído) del mismo, por ejemplo en condiciones similares a las descritas anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula II (primer proceso). Si se emplea una versión protegida de un compuesto de fórmula XXIV, esta reacción puede ser seguida de desprotección del grupo CHO- en condiciones estándar (por ejemplo, hidrólisis ácida).

[0043] Compuestos de las fórmulas XV, XX, XXI y XXIV y derivados protegidos de los mismos pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXV,



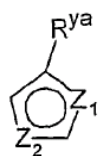
XXV

35

5 en el que Ry representa -S(O)2NH2, -C(O)NH2, -NH2 o -CHO (según proceda) y R5, Z1 y Z2 son como se ha definido anteriormente, o un derivado protegido del mismo, con un reactivo que permitirá la introducción de B-(OH)2 en el sistema de anillo apropiado. Los sistemas adecuados de reactivos incluyen trialquilboratos (por ejemplo, tri-isopropilborato). Estas reacciones pueden llevarse a cabo, por ejemplo, a baja temperatura (por ejemplo, entre -100°C y 0°C, por ejemplo, entre -80°C (tal como -78°C) y -10°C (tal como -20°C)) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, n-butil-litio) y un disolvente orgánico adecuado por ejemplo, THF), seguido de hidrólisis ácida (por ejemplo, en presencia de CIH diluido).

[0044] Los compuestos de fórmula XXV están disponibles usando técnicas conocidas. Por ejemplo:

10 (a) Los compuestos de fórmula XXV en los que Ry representa -S(O)2NH2, -C(O)NH2 o -CHO, y derivados protegidos de los mismos, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXVI,



XXVI

donde Rya representa -S(O)2NH2, -C(O)NH2 o -CHO y Z1 y Z2 son como se ha definido anteriormente, o un derivado protegido del mismo, con un compuesto de fórmula XXVII,

15

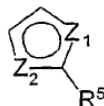
R5L3

XXVII

donde L3 representa un grupo saliente adecuado (tal como, toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato o halo, tal como bromo o yodo) y R5 es como antes se ha definido, a 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, n-butil-litio) y un disolvente apropiado (por ejemplo, THF).

20

(b) Los compuestos de fórmula XXV en los que Ry es -S(O)2NH2 y derivados N-protegidos de los mismos, se pueden preparar por reacción de un compuesto apropiado de fórmula XXVIII,



XXVIII

25

donde R5, Z1 y Z2 son como se ha definido anteriormente con un reactivo adecuado para la introducción de un grupo -S(O)2NH2 en un sistema de anillos apropiado (por ejemplo ácido clorosulfónico, o cloruro de tionilo en presencia de una base fuerte adecuada (por ejemplo, butil litio)), seguido de la reacción del intermedio resultante con amoníaco, o un derivado protegido del mismo (por ejemplo, terc-butilamina), bajo condiciones que son bien conocidas por los expertos en la materia.

30

(c) Algunos derivados protegidos (por ejemplo, derivados protegidos alquilo, tal como alquilo C1-6, por ejemplo, terc-butilo) de compuestos de fórmula XXV en los que Ry representa -C(O)NH2 se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula XXVIII tal como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula XXIX,

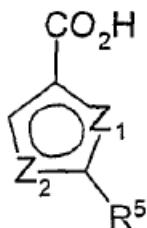
R2N = C = O

XXIX

donde R2 representa un grupo protector adecuado, como por ejemplo un grupo alquilo, incluyendo alquilo C1-6, por ejemplo, terc-butilo, por ejemplo, a baja temperatura (por ejemplo de -78°C a cerca de 0°C), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, n-butil-litio) y un disolvente apropiado (por ejemplo, THF).

35

(d) Algunos derivados protegidos (por ejemplo, derivados protegidos alquilo, tal como alquilo C1-6, por ejemplo, terc-butilo) de compuestos de fórmula XXV en los que Ry representa -C(O)NH2 también se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula XXX,



XXX

- 5 donde R5, Z1 y Z2 son como se ha definido anteriormente con un derivado protegido (por ejemplo, un grupo alquilo (por ejemplo, C1-6), tal como un grupo terc-butilo protegido) del amoníaco (por ejemplo, terc-butilamina) en unas condiciones estándar de acoplamiento (véase, por ejemplo, los descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula I (paso del proceso (iii))). Los compuestos de fórmula XXX son conocidos en la técnica o pueden prepararse por medio de técnicas estándar, por ejemplo por la oxidación del correspondiente compuesto de fórmula XXIV en el que Ry es -CHO por ejemplo, en las condiciones descritas anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula V.
- 10 (e) Los compuestos de fórmula XXV en los que Ry es -CHO, Z1 representa -CH=CH- y Z2 representa -CH-, y los derivados protegidos del mismo, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXVIII en el que Z1 representa -CH=CH- y Z2 representa -CH- con un sistema reactivo apropiado para la introducción de un grupo aldehído en el anillo bencénico (por ejemplo, Zn(CN)2 y HCl o, preferiblemente, TiCl4/CHCl3 SnCl4/CH2Cl2, o 1,3,5,7-azaadamantano/TFA) bajo condiciones de reacción estándar, seguido por (si procede) la protección del benzaldehído resultante bajo condiciones estándar.
- 15 (f) Los compuestos de fórmula XXV en los que Ry es -NH2, Z1 representa -CH=CH- y Z2 representa -CH-, y sus derivados N-protegidos, pueden ser preparados por nitración de un compuesto de fórmula XXVIII en el que Z1 representa -CH=CH- y Z2 representa -CH-, seguido de reducción del nitrobenzeno resultante y (si procede) protección del aminobenzeno resultante, todos cuyos pasos pueden llevarse a cabo bajo condiciones estándar.
- 20 [0045] Los compuestos de fórmulas III, IV, VI, VIII, X, XI, XII, XIII, XIV, XVIa, XXII, XXIIa, XXVI, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX y XXX están bien comercialmente disponibles, 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, según técnicas estándar, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiadas.
- [0046] Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción utilizando técnicas convencionales.
- 25 [0047] Se apreciará por los expertos en la materia que, en los procesos descritos anteriormente y en lo sucesivo, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar estar protegidos por grupos protectores.
- [0048] Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen sulfonamido, amido, amino y aldehído. Los grupos protectores adecuados para sulfonamido, amido y amino incluyen terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 2 trimetilsililotoxicarbonil (TEOC) o terc-butilo. Los grupos protectores adecuados para aldehídos incluyen alcoholes, como metanol o etanol, y dioles, tales como 1,3-propanodiol o, preferiblemente, 1,2-etanodiol (para la formación de un acetal cíclico).
- 30 [0049] La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una reacción según los esquemas citados anteriormente.
- [0050] La grupos protectores pueden ser eliminados según técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica y como se describe más adelante. Por ejemplo, los compuestos/intermedios protegidos aquí descritos pueden ser convertidos químicamente a compuestos sin proteger mediante técnicas estándar de desprotección (por ejemplo, utilizando un ácido prótico o un ácido de Lewis tales como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido toluensulfónico, tricloruro de boro o Sc(OTf)3).
- 35 [0051] Los expertos en la técnica apreciarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una alternativa, y, en algunas ocasiones, de manera más conveniente, los procesos individuales antes mencionados se pueden realizar en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden llevar a cabo en una etapa diferente en la ruta general (por ejemplo, los sustituyentes pueden ser añadidos a y/o transformaciones químicas se pueden llevar a cabo sobre, diferentes intermedios a los mencionados anteriormente en relación con una reacción particular). Esto puede invalidar, o hacer que sea necesaria, la necesidad de grupos protectores.
- 40 [0052] El tipo de procesos químicos implicados dictará la necesidad y el tipo de grupos protectores, así como la secuencia para llevar a cabo la síntesis.
- 45

[0053] El uso de grupos protectores se describe detalladamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por FWF, McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, TW Greene y P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Usos médicos y farmacéuticos

5 [0054] Los compuestos de la invención son útiles debido a que poseen actividad farmacológica. Los compuestos de la invención por lo tanto están indicados como productos farmacéuticos.

[0055] De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, se proporcionan de este modo los compuestos de la invención para su uso como productos farmacéuticos.

10 [0056] En particular, los compuestos de la invención son agonistas de la Ang II, más particularmente, son agonistas del receptor AT₂, y, especialmente, son agonistas selectivos de ese sub-receptor, por ejemplo como puede demostrarse en los ensayos que se describen a continuación.

[0057] Se espera así que los compuestos de la invención sean útiles en aquellas condiciones en las que la producción endógena de Ang II es deficiente y/o donde un incremento en el efecto de la angiotensina II sea conveniente o necesario.

15 [0058] Además se espera que los compuestos de la invención sean útiles en aquellas condiciones en las que los receptores AT₂ se expresan y su estimulación es conveniente o necesaria.

[0059] Los compuestos de la invención están indicados además para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por vasoconstricción, aumento del crecimiento y/o diferenciación celular, aumento de la contractilidad cardíaca, aumento de la hipertrofia cardiovascular, y/o aumento de retención de líquidos y electrolitos.

20 [0060] Los compuestos de la invención están indicados además en el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés, y/o en la mejora de la microcirculación y/o mecanismos de protección de la mucosa.

[0061] De este modo, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de trastornos, que pueden estar caracterizados como se indicó anteriormente, y que son de, por ejemplo, el tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular, las vías respiratorias, los riñones, los ojos, el sistema reproductivo femenino (ovulación) y el sistema nervioso central (SNC).

30 [0062] Los trastornos del tracto gastrointestinal que pueden mencionarse incluyen esofagitis, esófago de Barrett, úlceras gástricas, úlceras duodenales, dispepsia (incluyendo la dispepsia no ulcerosa), reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pancreatitis, trastornos hepáticos (tales como hepatitis), trastorno de la vesícula biliar, fallo multiorgánico (MOF) y sepsis. Otros trastornos gastrointestinales que pueden mencionarse incluyen xerostomía, gastritis, gastroparesia, hiperacidez, trastornos del tracto biliar, celiaquía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diarrea, estreñimiento, cólico, disfagia, vómito, náusea, indigestión y síndrome de Sjögren.

35 [0063] Los trastornos de las vías respiratorias que pueden mencionarse incluyen trastornos inflamatorias, como el asma, trastornos obstructivos pulmonares (como enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neumonía, hipertensión pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio del adulto.

[0064] Los trastornos de los riñones que pueden mencionarse son la insuficiencia renal, nefritis e hipertensión renal.

[0065] Los trastornos de los ojos que pueden mencionarse son la retinopatía diabética, la retinopatía prematura y la enfermedad microvascular en la retina.

[0066] Los trastornos del sistema reproductivo femenino que se pueden mencionar incluyen disfunción ovulatoria.

40 [0067] Los trastornos cardiovasculares que pueden mencionarse son hipertensión, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, arterosclerosis, trombosis arterial, trombosis venosa, disfunción endotelial, lesiones endoteliales, estenosis de dilatación post-balón, angiogénesis, complicaciones diabéticas, disfunción microvascular, angina de pecho, arritmias cardíacas, claudicación intermitente, preeclampsia, infarto de miocardio, reinfarto, lesiones isquémicas, disfunción eréctil y proliferación de la neointima.

45 [0068] Los trastornos del sistema nervioso central que pueden mencionarse incluyen disfunciones cognitivas, disfunciones de la ingesta de alimentos (hambre/saciedad) y sed, ictus, hemorragia cerebral, embolia cerebral e infarto cerebral.

50 [0069] Los compuestos de la invención también puede ser útiles en la modulación del metabolismo del crecimiento y proliferación, por ejemplo en el tratamiento de los trastornos hipertróficos, hiperplasia prostática, trastornos autoinmunes, psoriasis, obesidad, regeneración neuronal, curación de las úlceras, inhibición de la hiperplasia del tejido

adiposo, diferenciación y proliferación de células madre, cáncer (por ejemplo en el tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón, etc), apoptosis, tumores (en general) e hipertrofia, diabetes, lesiones neuronales y rechazo a un órgano.

[0070] Los compuestos de la invención están indicados para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las afecciones anteriores.

5 [0071] Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una afección en la que la producción endógena de AngII es deficiente, y/o una afección en la que se desea o necesita un aumento en el efecto de la Ang II, y/o una afección en la que los receptores AT2 se expresan y se desea o necesita su estimulación, cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a una persona que sufre de, o es susceptible a, tal afección.

10 [0072] Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, por cualquier otra vía parenteral o por inhalación, en una forma de dosificación aceptable farmacéuticamente.

[0073] Cuando la afección a tratar es un fallo multiorgánico, las vías preferidas de administración son parenterales (por ejemplo, por inyección). En otro caso, la vía de administración preferida para los compuestos de la invención es la oral..

15 [0074] Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, pero se administran preferiblemente por medio de formulaciones farmacéuticas conocidas, incluyendo comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular, y similares.

[0075] Esas formulaciones se pueden preparar según la práctica farmacéutica normal y/o aceptada.

20 [0076] Así pues, según un aspecto adicional de la invención se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0077] Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con otros agonistas de AT2 que son conocidos en la materia, así como en combinación con antagonistas del receptor AT1 que son conocidos en la materia, por ejemplo, losartán, o en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

25 [0078] Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto combinado que comprende:

(A) un compuesto de la invención; y

(B) un antagonista del receptor AT1, o un inhibidor de la ECA,

en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en una mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 [0079] Estos productos de combinación proporcionan la administración del compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor AT1, o un inhibidor de la ECA, y por lo tanto pueden presentarse ya sea como formulaciones separadas, en las que al menos una de esas formulaciones comprende el compuesto de la invención, y al menos una comprende un antagonista del receptor AT1, o un inhibidor de la ECA, o pueden ser presentados (es decir, formulados) como una preparación combinada (es decir, presentados como una formulación única que incluye el compuesto de la invención y un antagonista del receptor AT1 o un inhibidor de la ECA).

35 [0080] De este modo, se proporciona además:

[0080] De este modo, se proporciona además:

una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención y un antagonista del receptor AT1, o un inhibidor de la ECA, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y

un kit de partes que comprende componentes:

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

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

45 cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración conjuntamente con el otro.

[0081] Dependiendo del trastorno y del paciente a tratar y de la vía de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar a dosis variables.

[0082] Aunque las dosis pueden variar de un paciente a otro, las dosis diarias adecuadas están en el intervalo de aproximadamente 1 a 1000 mg por paciente, administradas en dosis única o múltiple. Las dosis diarias preferidas están en el intervalo de 2,5 a 250 mg por paciente.

[0083] Las dosis individuales de los compuestos de la invención pueden estar en el intervalo de 1 a 100 mg.

5 [0084] En cualquier caso, el médico, o la persona experta, será capaz de determinar la dosis real que será más adecuada para un paciente individual, que puede variar con la afección que se va a tratar, así como la edad, peso, sexo y la respuesta de cada paciente a tratar. Las dosis anteriormente mencionadas son un ejemplo de un caso promedio; puede, por supuesto, haber casos individuales donde unos niveles de dosificación mayor o menor estén justificados, y tales casos están dentro del alcance de esta invención.

10 [0085] Los compuestos de la invención tiene la ventaja de que se unen selectivamente a, y exhiben actividad agonista a, el receptor AT₂. Por compuestos que "se unen selectivamente" al receptor AT₂, incluimos que la relación de afinidad para el compuesto relevante (AT₂:AT₁) es al menos 5:1, preferiblemente al menos 10:1 y más preferiblemente al menos 20:1.

15 [0086] The compounds of the invention may also have the advantage that they may be more efficacious than, be less toxic than, be longer acting than, be more potent than, produce fewer side effects than, be more easily absorbed than, and/or have a better pharmacokinetic profile (eg higher oral bioavailability and/or lower clearance) than, and/or have other useful pharmacological, physical, or chemical properties over, compounds known in the prior art. Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, ser de acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, absorberse más fácilmente que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo una biodisponibilidad superior por vía oral y/o menor aclaramiento) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles respecto a, los compuestos conocidos en la técnica anterior. Biological Tests

Ensayos Biológicos

The following test procedures may be employed.[0087] Se pueden emplear los siguientes procedimientos de ensayo

25 Ensayo A

Ensayo de unión al receptor utilizando un receptor AT₁ de membrana de hígado de rata.

[0088] Las membranas de hígado de rata se prepararon según el método de Dudley et al (Mol. Pharmacol. (1990) 38, 370). La unión de [125I] Ang II a las membranas se realizó en un volumen final de 0,5 ml que contiene 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0,025% de bacitracina, 0,2% de BSA (albúmina de suero bovino),
30 homogeneizado de hígado correspondiente a 5 mg del peso de 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 se dio por terminada por filtración a través de láminas filtrantes de fibra de vidrio de Whatman GF/B utilizando un recolector de células Brandel. Los filtros se lavaron con 4x2 ml de Tris-HCl (pH 7,4) y se transfirieron a los tubos. La radiactividad se midió con un contador gamma. Las características del receptor AT₁ que liga la Ang II se determinaron usando seis
35 concentraciones diferentes (0,03-5 nmol / L) del [125I] AngII etiquetado. La unión inespecífica se determinó en presencia de 1 μM Ang II. La unión específica se determinó restando la unión inespecífica del total unido de [125I] AngII. La constante de disociación (K_d = 1,7 ± 0,1 nM, [L] = 0,057 nM) se determinó por análisis de Scatchard de los datos obtenidos con Ang II usando GraFit (Erithacus Software, Reino Unido). Los datos de unión se ajustaron mejor con un ajuste un-sitio. Todos los experimentos se realizaron al menos por triplicado.

40 Ensayo B

Ensayo de unión al receptor usando un receptor AT₂ de membrana de miometrio porcino.

[0089] Las membranas miometriales se prepararon a partir de úteros de porcino según el método de Nielsen et al (Exp Clin..Pharm. Phys. (1997) 24, 309). Cualquier posible interferencia que pueda manifestarse por la unión del compuesto a los receptores AT₁ fue bloqueada por la adición de 1 μM de un inhibidor selectivo de 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 (pH 7,4), 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0,025% bacitracina, 0,2% de BSA, homogeneizado correspondiente a 10 mg de 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 se dio por terminada por filtración a través de láminas de filtro de fibra de vidrio de Whatman GF/™ utilizando un recolector de células Brandel. Los filtros se lavaron con 3x3 ml de Tris-HCl (pH 7,4) y se transfirieron a tubos. La radiactividad se midió con un contador gamma. Las características del receptor AT₁ que liga la Ang II se determinaron usando seis concentraciones diferentes (0,03-5 nmol / L) de [125I] AngII etiquetada. La unión inespecífica se determinó en presencia de 1 μM Ang II. La unión específica se determinó restando la unión inespecífica del total unido de [125I] AngII. La constante de disociación (K_d = 0,7± 0,1 nM, [L] = 0,057 nM) se determinó por análisis de Scatchard de los datos obtenidos con Ang II usando GraFit (Erithacus Software, Reino Unido). Los datos de unión se ajustaron mejor con un ajuste un-sitio. Todos los experimentos se realizaron al menos por triplicado.

Ensayo C

Ensayo de secreción alcalina de la mucosa duodenal.

5 [0090] Los compuestos fueron expuestos a la mucosa duodenal en ratas anestesiadas con barbitúricos preparadas para la valoración in situ de la secreción alcalina de la mucosa duodenal, según la metodología descrita por Flemström et al en Am. J. Physiol. (1982) 243, G348.

[0091] La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

N-butiloxicarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetifenil)-5-iso-butiltio-feno-2-sulfonamida

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

10 [0092] Se disolvió tiofeno-2-sulfonil cloruro (15g, 0,082 moles) en CHCl₃ (200 mL) en atmósfera de N₂ y luego se enfrió a 0°C. A continuación se añadió terc-butilamina (25,9 ml, 0,246 moles) disuelta en CHCl₃ (50 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después a reflujo durante 10 min. Se añadió tolueno (700 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó, y se concentró a vacío. El producto del sub título se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15 ¹H RMN δ (CDCl₃): 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). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 145,0, 131,7, 131,2, 127,0, 55,1, 29,9.
(b) 5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

20 [0093] Se disolvió N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (10 g, 0,046 moles, ver paso (a) anterior) en THF (85 ml) en atmósfera de N₂ y luego se enfrió a -78°C. Se añadió n-BuLi (1,6 M, 76,9 ml, 0,12 mol) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. y luego a -40°C durante 2 h. Se añadió gota a gota yodo-2-metilpropano (10,5 ml, 0,09 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano: EtOAc (10:1)) para dar el compuesto del sub título con un 55% de rendimiento (7,0 g, 0,025 moles).

25 ¹H RMN δ (CDCl₃): 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).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 145,0, 131,7, 131,2, 127,0, 55,1, 29,9.

(c) 5-iso-butil-2-(N-terc-butilamino sulfonil) tiofeno-3-ácido borónico

30 [0094] Se disolvió 5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (10,6 g, 0,039 moles, ver paso (b) anterior) en THF (165 ml) en atmósfera de N₂ y luego se enfrió a -78°C. Se añadió n-BuLi (1,6 M, 60,19 ml, 0,096 moles) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 4 h. El tri-iso-propilborato (13,3 ml, 0,058 moles) se añadió a continuación a través de una jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 2 M (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó y se concentró a vacío. El producto se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI +) m/z: 236,8

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

40 [0095] Una mezcla de alcohol m-bromobencílico (1,05 g, 5,80 mmol), ácido 5-iso-butil-2-(N-terc-butilaminosulfonil) tiofeno-3-borónico (2,41 g, 7,55 mmol, ver paso (c)), Pd (PPh₃)₄ (270 mg, 0,235 mmol), NaOH (19,1 ml, 1,5 M ac, 28,6 mmol), EtOH (5,0 ml) y tolueno (30 ml) se agitó en N₂ a 90°C durante aproximadamente 4 h. Después del enfriamiento, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo después con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc / hexano, 30:70) para dar el compuesto del sub título como un jarabe incoloro con un 57% de rendimiento (1,36 g, 3,31 mmol).

45 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,98 (s, 9H), 1,82-2,00 (m, 1H), 2,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,28 (s ancho s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,81 (s ancho s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,64 (s, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 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 ν (puro, cm⁻¹): 3498, 3286, 2958, 2870, 1465, 1313.

Anal. Calculado. para C₁₉H₂₇NO₃S₂: 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

[0096] Una mezcla de 3-(3-hidroximetilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (246 mg, 0,644 mmol; ver paso (d)), CBr₄ (534 mg, 1,61 mmol) y PPh₃ (422 mg, 1,61 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (Hex / AcOEt 9:1) para dar el compuesto del sub título como un sólido blanco con un rendimiento del 95% (273 mg, 0,612 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 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 (s ancho, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,37-7,44 (2H, m), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,69 (s ancho, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 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 ν (puro, cm⁻¹): 3296, 2969, 2870, 1586, 1452, 1303.

Anal. Calculado. para C₁₉H₂₆BrNO₂S₂: C, 51,34, H 5,90, N, 3,15. Encontrado: C, 51,44, H 6,02, N, 3,22.

(f) 3-(3-imidazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0097] A una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (58 mg, 0,13 mmol; ver paso (e)) en dioxano (2,0 ml) se añadió imidazol (22 mg, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80 ° C. La mezcla de reacción, se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del sub título como un jarabe incoloro con un 68% de rendimiento (38,4 mg, 0,088 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 0,85 a 1,05 (m, 15H), 1,80 a 2,00 (m, 1H), 2,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,38 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,22 (d aparente, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d aparente, J=7,6 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,82 (s, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,5, 30,5, 39,1, 51,0, 54,5, 119,3, 127,4, 128,4, 128,9, 128,7, 129,1, 135,6, 136,2, 136,7, 137,1, 142,3, 148,6.

MS (ESI) m / z: 432 (M + H)⁺.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3287, 3063, 2961, 1439, 1311.

Anal. Calculado. para C₂₂H₂₉N₃O₂S₂: C, 61,22, H 6,77, N, 9,74. Encontrado: C, 61,04, H 6,60, N, 9,82.

(g) N-Butiloxicarbonil-3-(3-imidazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0098] A una solución de 3-(3-imidazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (68,8 mg, 0,159 mmol, ver paso (f)) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió BCl₃ (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo y éste se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (69,8 mg, 0,471 mmol) y cloroformiato de butilo (202,8 µg, 1,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió ácido cítrico (3 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (6:94) como eluyente para dar el compuesto del título con un rendimiento del 59%, en dos pasos, (44,4 mg, 0,093 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,18-1,34 (m, 2H), 1,44-1,58 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,76 a 7,10 (m, 3H), 7,17 (t aparente, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,61 (s ancho, 1H), 12,9 (s ancho, 1H). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,7, 18,9, 22,2, 30,4, 30,7, 39,2, 51,1, 65,7, 119,6, 125,6, 126,5, 128,5, 128,8, 129,0, 129,3, 134,1, 134,7, 135,6, 136,2, 143,6, 149,7, 153,5.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3130, 3057, 2958, 1740, 1656, 1450, 1344.

MS (ESI) m / z: 476 (M + H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₃H₂₉N₃O₄S₂: C, 58,08, H 6,15, N, 8,83. Encontrado: C, 57,87, H 6,14, N, 8,74.

Ejemplo 2

N-butiloxicarbonil-3-[3-(2-metilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 3-[3-(2-metilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0099] A una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (105 mg, 0,236 mmol; ver Ejemplo 1 (e)) en dioxano (2,0 ml) se añadió 2-metilimidazol (58 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 80°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH:CH₂Cl₂ (6:94) como eluyente para dar el compuesto del sub título como un jarabe incoloro con un 77% de rendimiento (81 mg, 0,182 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): δ 0,90 a 1,10 (m, 15H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (s ancho, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 6,97 (s ancho, 1 H), 7,10 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t aparente, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 12,8, 22,1, 29,5, 30,5, 39,1, 49,8, 54,5, 119,9, 126,3, 126,8, 127,9, 128,6, 128,8, 129,0, 135,7,136.2,136.6, 142,3, 144,7, 148,6.

IR v(puro, cm⁻¹): 3262, 3060, 2960, 2869, 1603, 1433, 1391, 1310.

MS (ESI) m / z: 446 (M + H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₃H₃₁N₃O₂S₂: C, 61,99, H 7,01, N, 9,43. Encontrado: C, 61,77, H 7,18, N, 9,34.

(b) N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-metilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-tiofeno-2-sulfonamida

[0100] A una solución de 3-[3-(2-metilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (46,5 mg, 0,104 mmol, ver paso (a)) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió BCl₃ (0,5 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Na₂CO₃ (49,6 mg, 0,467 mmol), agua (2 ml) y cloroforniato de butilo (14,5 μL, 0,114 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con ácido cítrico (10% acuoso), disolución saturada acuosa de NaCl, agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por LCMS (Cromatografía líquida-espectrometría de masas; 20-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del título con un 65% de rendimiento, en dos pasos, (33,2 mg, 0,0678 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,16-1,33 (m, 2H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,80 -1,98 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,64 (s, 1H) , 6,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (aparente t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 12,04 (s ancho, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 10,9, 13,8, 19,0, 22,3, 30,4, 31,0, 39,2, 50,6, 64,9, 120,5, 120,7, 126,6, 128,4, 129,46, 129,49, 133,1, 136,7, 137,7, 141,4, 143,7, 147,3, 157,1.

IR v (puro, cm⁻¹): 3145, 3058, 2958, 2871, 1664, 1611, 1455, 1386.

MS (ESI) m / z: 490 (M + H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₄H₃₁N₃O₄S₂: C, 58,87, H 6,38, N, 8,58. Encontrado: C, 58,70, H 6,58, N, 8,45.

Ejemplo 3

N-Butiloxicarbonil-3-(3-benzoimidazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 3-(3-Benzoimidazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0101] A una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (71,8 mg, 0,162 milimol; ver Ejemplo 1 (e)) en dioxano (2,0 ml) se añadió bencimidazol (57,3 mg, 0,485 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5,5 horas a 80°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH:CH₂Cl₂ (3:97) como eluyente para dar el compuesto del sub título como un jarabe incoloro con un 93% de rendimiento (72,3 mg, 0,151 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 0,85 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,64 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,39 (s ancho, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,20 a 7,34 (m, 3H), 7,34-7,54 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,76-7,90 (m, 1H), 8,42 (s ancho, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃): 22.1, 29.3, 30.4, 39.1, 49.0, 54.4, 110.4,119.8, 123.0, 123.7, 127.2, 128.2, 128.76, 128.83, 129.1, 133,1, 135,5, 135,6, 136,7, 142,0, 142,2, 142,9, 148,5.

IR v (puro, cm⁻¹): 3275, 3059, 2971, 2869, 1496, 1459, 1367.

MS (ESI) m / z: 482 (M + H)+.

Anal. Calculado. para C₂₆H₃₁N₃O₂S₂ · 1/2H₂O: C, 63,64, H 6,57, N, 8,56. Encontrado: C, 63,66, H 6,30, N, 8,72.

(b) N-Butiloxicarbonil-3-(3-benzoimidazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

5 [0102] A una solución de 3-(3-benzoimidazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (67,6 mg, 0,14 mmol; ver el paso (a)) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió BCl₃ (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (41,6 mg, 0,28 mmol) y cloroformiato de butilo (178,4 µl, 1,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió ácido cítrico (3 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título con un rendimiento del 70%, en dos pasos, (51,6 mg, 0,098 mmol).

15 1H RMN δ (CDCl₃): 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,15 a 1,35 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,68 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (t aparente, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32-7,50 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,87 (s ancho, 1H), 8,79 (s ancho, 1H), 9,00 (s ancho, 1H).

13C RMN δ (CDCl₃): 13,7, 18,5, 22,2, 30,47, 30,54, 39,3, 49,5, 66,3, 111,5, 118,1, 124,7, 125,0, 126,9, 128,6, 128,8, 129,0, 132,0, 132,3, 134,1, 135,1, 136,8, 142,4, 144,5, 150,9, 151,4. IR (cm⁻¹): 2959, 1740, 1459, 1343.

20 MS (ESI) m / z: 526 (M + H)+.

Anal. Calculado. para C₂₇H₃₁N₃O₄S₂: C, 61,69, H 5,94, N, 7,99. Encontrado: C, 61,51, H 6,07, N, 7,78.

Ejemplo 4

N-Butiloxicarbonil-3-(3-pirazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 3-(3-pirazol-1-3, ilmetilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

25 [0103] A una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (90,4 mg, 0,203 milimol; ver Ejemplo 1 (e)) en dioxano (2,0 ml) se añadió pirazol (41,5 mg, 0,609 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80°C, tras lo cual se añadió otra porción de pirazol (60,4 mg, 0,887 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando EtOAc: éter de petróleo (2:8) como eluyente para dar el compuesto del sub título como un jarabe incoloro con un 98% de rendimiento (86 mg, 0,199 mmol).

30 1H RMN δ (CDCl₃): 0,87 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,82-2,00 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,04 (s ancho, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,39 (t aparente, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (dt aparente, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,78 (s, 1H).

35 13C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,3, 30,4, 39,1, 54,1, 55,7, 105,9, 127,9, 128,2, 128,3, 128,8, 129,6, 135,2, 136,5, 137,2, 140,0, 141,8, 148,1.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3253, 3150, 2961, 2871, 1320.

MS (ESI) m / z: 432 (M + H)+.

Anal. Calculado. para C₂₂H₂₉N₃O₂S₂: C, 61,22, H 6,77, N, 9,74. Encontrado: C, 61,11, H 6,59, N, 9,86.

(b) N-Butiloxicarbonil-3-(3-pirazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

40 [0104] A una solución de 3-(3-pirazol-1-ilmetilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (82,4 mg, 0,191 mmol, ver paso (a)) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió BCl₃ (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (42,7 mg, 0,288 mmol) y cloroformiato de butilo (192,6 µL, 1,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió ácido cítrico (5 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por LCMS (Cromatografía líquida-espectrometría de masas; 30-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del título con un 69% de rendimiento, en dos pasos, (62,7 mg, 0,132 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 0,78 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,2 a 1,16 (m, 2H), 1,28-1,44 (m, 2H), 1,86 -2,04 (m, 1H), 2,71 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,22-7,42 (3H, m), 7,51 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 10,42 (s ancho, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,5, 18,6, 22,2, 30,2, 30,5, 39,3, 55,7, 66,1, 105,5, 128,0, 128,04, 128,3, 128,9, 129,8, 130,6, 132,3, 134,2, 135,6, 140,2, 144,1, 150,7, 150,8. IR ν (puro, cm⁻¹): 2959, 2931, 2872, 1746, 1346.

MS (ESI) m / z: 476 (M + H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₃H₂₉N₃O₄S₂: C, 58,08, H 6,15, N, 8,83. Encontrado: C, 58,03, H 6,41, N, 8,65.

Ejemplo 5

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-etilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

10 (a) 3 [3-(2-Etilimidazol-1-ilmetil)fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0105] A una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (70 mg, 0,158 mmol; ver Ejemplo 1 (e)) en dioxano (2,0 ml) se añadió 2-etilimidazol (45,4 mg, 0,473 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH: CH₂Cl₂ (6:94) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 85% de rendimiento como un jarabe incoloro (61,2 mg, 0,134 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 0,95 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,80-1,98 (m, 1H), 2,58-2,72 (m, 4H), 4,11 (s ancho, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 11,9, 20,2, 22,1, 29,4, 30,5, 39,1, 49,1, 54,5, 119,6, 126,7, 127,5, 127,7, 128,5, 128,7, 129,0, 135,5, 136,6, 136,9, 142,3, 148,5, 149,4.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3283, 3053, 2966, 2870, 1493, 1465, 1430, 1313.

S (ESI) m / z: 460 (M + H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₄H₃₃N₃O₂S₂ • 1/2H₂O: C, 61,50, H 7,31, N, 8,97. Encontrado: C, 61,53, H 7,36, N, 8,99.

(b) N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-etilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

25 [0106] A una solución de 3-[3-(2-etilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (55,1 mg, 0,120 mmol, ver el paso (a)) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió BCl₃ (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (35,5 mg, 0,240 mmol) y cloroformiato de butilo (152,5 μL, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió ácido cítrico (3 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (de 5:95 a 8:92) como eluyente para dar el compuesto del título con un 73% de rendimiento, en dos pasos, (44,3 mg, 0,088 mmol).

35 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 1H), 2,63 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,85 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,16 (t aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 12,4 (s ancho, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 12,2, 13,7, 18,5, 19,0, 22,3, 30,4, 30,9, 39,2, 50,3, 65,0, 120,6, 121,2, 126,6, 128,3, 128,4, 129,5, 129,6, 133,3, 136,7, 137,6, 141,4, 147,4, 148,0, 157,1.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3139, 3054, 2959, 2871, 1664, 1608, 1464, 1356, 1266.

MS (ESI) m / z: 504 (M + H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₅H₃₃N₃O₄S₂: C, 59,61, H 6,60, N, 8,34. Encontrado: C, 59,30, H 6,59, N, 8,15.

Ejemplo 6

45 N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-butimidazol-1-ilmetil)fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 2-butyl-1H-imidazol

[0107] El compuesto del título se preparó según un método descrito en la literatura (Journal of Organic Chemistry 1980, 45, 4038 - 4040).

(b) 3-[3-(2-Butilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

5 [0108] A una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (70 mg, 0,158 mmol; ver Ejemplo 1 (e)) en dioxano (2,0 ml) se añadió 2-butilimidazol (58,7 mg, 0,473 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 55% de rendimiento como un jarabe incoloro (42,1 mg, 0,087 mmol).

10 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,96 (s, 9H), 1,30-1,46 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 (s ancho, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,8, 22,1, 22,5, 26,6, 29,5, 30,0, 30,5, 39,1, 49,2, 54,5, 119,5, 126,7, 127,6, 127,7, 128,5, 128,8, 129,0, 135,6, 136,6, 137,0, 142,3, 148,6. IR v (puro, cm⁻¹): 3283, 3056, 2958, 2871, 1490 1464, 1428, 1314.

MS (ESI) m / z: 488 (M + H)⁺.

15 Anal. Calculado. para C₂₆H₃₇N₃O₂S₂: C, 64,03, H 7,65, N, 8,62. Encontrado: C, 63,87, H 7,80, N, 8,43.

(c) N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-butilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

20 [0109] A una solución de 3-[3-(2-butylimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (18,4 mg, 0,038 mmol, ver el paso (b)) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió BCl₃ (0,25 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Na₂CO₃ (18,0 mg, 0,17 mmol), agua (2ml) y cloroformiato de butilo (5,8 µL, 0,045 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con ácido cítrico (10% ac.), una disolución saturada acuosa de NaCl y agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH: CH₂Cl₂ (7:93) como eluyente para dar el compuesto del título con un 72% de rendimiento como un sólido blanco, en dos pasos, (14,5 mg, 0,027 mmol).

25 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0.70 a 0.91 (m, 6H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,14-1,42 (m, 4H), 1,44 a 1.56 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 1H), 2,65 (d, J = 7,1 Hz), 2,87 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 7,0 Hz), 5,01 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz), 7,24 (t aparente, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz), 8 7,5 (s, 1H) , 8,61 (s ancho, 1H).

30 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,7, 13,8, 19,0, 22,3, 24,9, 30,1, 30,5, 30,9, 39,2, 50,3, 65,2, 120,3, 121,8, 126,6, 128,3, 128,5, 129,5, 129,9, 133,4, 136,7, 137,0, 141,8, 147,3, 147,9, 156,3.

IR v (puro, cm⁻¹): 3138, 3054, 2958, 2871, 1663, 1608, 1464, 1272.

MS (ESI) m / z: 532 (M + H)⁺.

35 Anal. Calculado. para C₂₇H₃₇N₃O₄S₂: C, 60,99, H 7,01, N, 7,90. Encontrado: C, 60,91, H 6,95, N, 7,80.

Ejemplo 7

N-butiloxicarbonil-3-[3-(3-trifluorometilpirazol-1-ilmetil) fenil]-5-isobutiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 3-[3-(3-Trifluorometilpirazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

40 [0110] A una solución previamente agitada (durante 40 minutos a temperatura ambiente) de 2-trifluorometilpirazol (116,8 mg, 0,858 mmol) en DMSO (1 ml) y t-BuOK (40,5 mg, 0,361mmol), se añadió una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-isobutil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (76,3 mg, 0,172 mmol; ver Ejemplo 1 (e)) en DMSO (1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash usando EtOAc: éter de petróleo (15:85) como eluyente y LCMS (40-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del sub título con un 55% de rendimiento como un jarabe incoloro (47 mg, 0,095 mmol).

45 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,90 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,12 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,44 (t aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,62 (m, 1H).

50 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,3, 30,5, 39,1, 54,4, 56,4, 104,9, 121,2 (q, J = 267,0 Hz, CF₃), 128,0, 128,5, 129,0, 129,1, 131,1, 135,59, 135,61, 136,9, 142,1 (q, J = 38,3 Hz, C-CF₃), 143,0, 148,5.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3295, 3125, 2961, 2934, 1491, 1320.

MS (ESI) m / z: 500 (M + H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₃H₂₈F₃N₃O₂S₂: C, 55,29, H 5,65, N, 8,41. Encontrado: C, 55,38, H 5,83, N, 8,26.

(b) N-butiloxicarbonil-3-[3-(3-Trifluorometilpirazol-1-ilmetil) fenil]-5-isobutiltiofeno-2-sulfonamida

5 [0111] A una solución de 3- [3-(3-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (43,5 mg, 0,087 mmol, ver paso (a)) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió BCl₃ (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (25,8 mg, 0,174 mmol) y cloroforniato de butilo (110,7 μ L, 0,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió ácido cítrico (3 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por LCMS (40-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del título con un 88% de rendimiento, en dos pasos, (41,6 mg, 0,076 mmol).

15 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,105 -1,25 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 2H), 1,85 -2,05 (m, 1H), 2,71 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,34 a 7,46 (m, 2H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,08 (s ancho, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃): 13,5, 18,6, 22,2, 30,3, 30,5, 39,3, 56,4, 66,6, 104,7, 121,1 (q, J = 269,6 Hz, CF₃), 128,4, 128,6, 128,7, 129,1, 129,6, 131,2, 131,5, 134,6, 134,9, 143,1 (q, J = 37,8 Hz, C-CF₃), 145,0, 150,1, 151,5.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3219, 3128, 2961, 2934, 2873, 1751, 1718, 1491, 1449, 1345. MS (ESI) m / z: 544 (M + H)⁺.

20 Anal. Calculado. para C₂₄H₂₈F₃N₃O₄S₂: C, 53,03, H 5,19, N, 7,73. Encontrado: C, 53,07, H 5,35, N, 7,62

Ejemplo 8

N-Butiloxicarbonil-3-(3-imidazo [4,5-b] piridin-3-ilmetilfenil)-5-isobutil-2-sulfonamida

(a) 3-(3-imidazo [4,5-b] piridin-3-ilmetilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida, y

(b) 3-(3-imidazo [4,5-b] piridin-1-ilmetilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

25 [0112] A una solución de azobenzimidazol (20,6 mg, 0,173 mmol) en DMSO (1 ml) y KOH (18,5 mg, 0,331 mmol), que había sido agitada durante 40 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (70,0 mg, 0,158 mmol; ver Ejemplo 1 (e)) en DMSO (1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95 a 6:94) como eluyente para dar los dos compuestos (a) y (b) del sub título con un 49% (Ejemplo 8 (a), 37,2 mg, 0,077 mmol) y un 19% (Ejemplo 8 (b), 14,8 mg, 0,030 mmol) de rendimiento.

30 Ejemplo 8 (a): ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,83 (s, 9H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,81-2,00 (m, 1H), 2,65 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,69 (s ancho, 1H), 5,48 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,25 (ddd, J = 7,9, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,29-7,43 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,07 (d aparente, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (m, 1H).

35 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,3, 30,5, 39,1, 47,4, 54,2, 118,5, 127,5, 128,2, 128,5, 128,6, 128,98, 129,01, 135,54, 135,57, 136,1, 137,1, 142,1, 143,9, 144,5, 146,8, 148,3.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3278, 3093, 3057, 2960, 2926, 2870, 1600, 1498, 1410, 1318. MS (ESI) m / z: 483 (M + H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₅H₃₀N₄O₂S₂: C, 62,21, H 6,26, N, 11,61. Encontrado: C, 62,05, H 6,45, N, 11,41.

40 [0113] Ejemplo 8 (b): ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,91 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,04 (s ancho, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,14 a 7,24 (m, 2H), 7,40 (t aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (s ancho, 1H), 7,66 a 7,76 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,52 - 8,62 (m, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,5, 30,5, 39,1, 49,4, 54,6, 118,3, 118,4, 125,9, 127,2, 128,4, 128,8, 129,18, 129,24, 135,1, 135,8, 136,7, 142,2, 145,2, 148,8, 156,5. IR (cm⁻¹): 3077, 3053, 2959, 2928, 2870, 1610, 1493, 1315.

MS (ESI) m / z: 483 (M + H)⁺.

45 Anal. Calculado. para C₂₅H₃₀N₄O₂S₂: C, 62,21, H 6,26, N, 11,61. Encontrado: C, 62,36, H 9 6,3; N, 11,73.

(c) N-Butiloxicarbonil-3-(3-imidazo [4,5-b] piridin-3-ilmetilfenil)-5-isobutil-2-sulfonamida

- 5 [0114] A una solución de 3-(3-imidazo [4,5-b] piridin-3-ilmetilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (53,6 mg, 0,111 mmol; ver Ejemplo 8 (a)) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió BCl₃ (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (32,9 mg, 0,222 mmol) y cloroformiato de butilo (141,3 µL, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió ácido cítrico (3 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por LCMS (20-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del título con un 70% de rendimiento, en dos pasos, (41 mg, 0,078 mmol).
- 10 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,2 - 1,14 (m, 2H), 1,30-1,43 (m, 2H), 1,85 -2,04 (m, 1H), 2,71 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,10-7,33 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 4,9, 1,3 Hz, 1H).
- ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,5, 18,6, 22,2, 30,3, 30,5, 39,3, 48,2, 66,3, 118,5, 127,5, 128,2, 128,4, 128,6, 129,1, 129,9, 132,3, 134,7, 135,2, 135,7, 144,2, 144,3, 144,7, 146,1, 151,1.
- 15 IR ν (puro, cm⁻¹): 3057, 2959, 2871, 1740, 1600, 1502, 1465, 1411, 1344.
- MS (ESI) m / z: 527 (M + H)⁺.
- Anal. Calculado. para C₂₆H₃₀N₄O₄S₂: C, 59,29, H 5,74, N, 10,64. Encontrado: C, 59,16, H 5,83, N, 10,48.

Ejemplo 9

N-Butiloxicarbonil-3-(3-imidazo [4,5-b] piridin-1-ilmetilfenil)-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

- 20 [0115] A una solución de 3-(3-imidazo [4,5-b] piridin-1-ilmetilfenil)-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (35,7 mg, 0,074 mmol; ver Ejemplo 8 (b)) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió BCl₃ (0,6 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (21,9 mg, 0,148 mmol) y cloroformiato de butilo (94,1 µL, 0,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió ácido cítrico (3 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título con un 58% de rendimiento, en dos pasos, (22,8 mg, 0,043 mmol).
- 25 se añadió pirrolidinopiridina (21,9 mg, 0,148 mmol) y cloroformiato de butilo (94,1 µL, 0,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió ácido cítrico (3 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título con un 58% de rendimiento, en dos pasos, (22,8 mg, 0,043 mmol).
- 30 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,14-1,32 (m, 2H), 1,40-1,56 (m, 2H), 1,84 -2,00 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (t aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,36-8,46 (m, 1H).
- ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,6, 18,8, 22,3, 30,46, 30,50, 39,2, 49,2, 66,6, 118,2, 118,9, 126,0, 126,9, 128,9, 129,0, 132,4, 134,4, 135,3, 144,9, 145,7, 150,9, 152,0, 155,6 IR ν (puro, cm⁻¹): 3052, 2959, 2871, 1740, 1611, 1493, 1347.
- 35 MS (ESI) m / z: 527 (M + H)⁺.
- Anal. Calculado. de C₂₆H₃₀N₄O₄S₂ X 1/2 H₂O: C, 58,30, H 5,83, N, 10,46. Encontrado: C, 58,46, H 5,73, N, 10,81.

Ejemplo 10

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-acetilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

- 40 1- (1H-imidazol-2-il)-etanona
- [0116] El compuesto del título se preparó según un método descrito en la literatura (Journal of Organic Chemistry 1980, 45 años, 4038 - 4040).
- ¹H RMN δ (CDCl₃): 2,67 (s, 3H), 7,28 (s, 2H), 11,70 (s ancho, 1H).
- ¹³C RMN δ (CDCl₃): 190,0, 145,3, 131,3, 120,7, 25,6;
- 45 IR (cm⁻¹): 1672.
- (b) 3-[3- 2-Acetilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida
- [0117] A una solución de 2-acetoimidazol (59,5 mg, 0,54 mmol; ver paso (a)) en DMSO (1 ml) y NaOH (15,1 mg, 0,378 mmol), que había sido agitada durante 40 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de 3-(3-bromometilfenil)-

- 5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (80 mg, 0,18 mmol; ver Ejemplo 1 (e)) en DMSO (1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH: CH₂Cl₂ (3:97) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 96% de rendimiento como un jarabe incoloro (81,0 mg, 0,171 mmol).
- 1H RMN δ (CDCl₃): 0,92 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,55 - 2,75 (m, 5H), 4,74 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,2 - 7,13 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 2H), 7,67 (s, 1H).
- 13C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 27,3, 29,4, 30,5, 39,1, 51,9, 54,1, 126,3, 126,7, 128,0, 128,2, 128,5, 128,7, 129,7, 135,3, 136,9, 137,0, 142,0, 142,6, 148,2, 190,8.
- 10 IR ν (puro, cm⁻¹): 3304, 3106, 2961, 2870, 1672, 1464, 1408, 1320.
- MS (ESI) m / z: 474 (M + H)⁺.
- Anal. Calculado. para C₂₄H₃₁N₃O₃S₂: C, 60,86, H 6,60, N, 8,87. Encontrado: C, 60,87, H 6,59, N, 8,77.
- N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-acetilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida
- 15 [0118] A una solución de 3-[3-(2-acetilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (62,4 mg, 0,132 mmol, ver el paso (b)) en TFA (2 ml) se añadió anisol (150 μ L) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se secó a vacío durante una noche. Al producto bruto disuelto en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió Na₂CO₃ (302 mg, 2,85 mmol), agua (0,8 ml) y cloroformiato de butilo (83,8 μ L, 0,659 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con ácido cítrico (10% acuoso), una disolución saturada acuosa de NaCl, agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 34%, en dos pasos, (23 mg, 0,0045 mmol).
- 20 1H RMN δ (CDCl₃): 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,8 -1,22 (m, 2H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,86 -2,02 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,70 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,90 a 6,98 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 4H), 7,77-7,83 (m, 1H), 9,54 (s ancho, 1H).
- 25 13C RMN δ (CDCl₃): 13,6, 18,7, 22,2, 26,9, 30,4, 30,5, 39,3, 52,5, 66,3, 126,3, 127,4, 127,8, 128,7, 128,8, 129,4, 129,8, 131,6, 134,3, 136,6, 142,5, 144,4, 150,5, 151,1, 191,9.
- IR ν (puro, cm⁻¹): 3118, 2960, 2871, 1748, 1665, 1464, 1408, 1346.
- MS (ESI) m / z: 518 (M+H)⁺.
- 30 Anal. Calculado. para C₂₅H₃₁N₃O₅S₂: C, 58,00, H 6,04, N, 8,12. Encontrado: C, 57,82, H 6,11, N, 7,95.
- Ejemplo 11
- N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-cloroimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida
- (a) 2-bromo-1H-imidazol
- 35 [0119] El compuesto del título se preparó según un método descrito en la literatura (Journal of Organic Chemistry 1978, 43, 381-4833).
- 1H RMN δ (15% CD₃OD en CDCl₃): 6,91 (s, 1H), 6,92 (s, 1H).
- 13C RMN δ (15% CD₃OD en CDCl₃): 116,5, 124,7.
- (b) 3-[3-(2-Bromoimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida
- 40 [0120] A una solución de 2-bromoimidazol (68,9 mg, 0,469 mmol, ver el paso (a)) en DMSO (1 ml) y NaOH (32,8 mg, 0,82 mmol), que había sido agitada durante 40 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de 3-(3-bromometilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (173,6 mg, 0,391 mmol; ver Ejemplo 1 (e)) en DMSO (1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH: CH₂Cl₂ (3:97) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 99% de rendimiento como un jarabe incoloro (197,3 mg, 0,387 mmol).
- 45 1H RMN δ (CDCl₃): 0,94 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,82-2,00 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (br s, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (t aparente, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,5, 30,5, 39,1, 51,1, 54,5, 119,6, 122,3, 127,4, 128,2, 128,7, 128,9, 129,1, 130,4, 135,7, 135,9, 136,7, 142,2, 148,6. IR ν (puro, cm⁻¹): 3287, 3113, 2961, 2870, 1465, 1433, 1387, 1318.

MS (ESI) m / z: 510 (M+H)⁺, 512 (M+H)⁺⁺²

Anal. Calculado. para C₂₂H₂₈BrN₃O₂S₂: C, 51,76, H 5,53, N, 8,23. Encontrado: C, 51,68, H 5,61, N, 8,08.

5 (c) N-Butiloxycarbonil-3-[3-(2-cloroimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0121] A una solución de 3-[3-(2-bromoimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (44,1 mg, 0,086 mmol, ver paso (b)) en TFA (3 ml) se añadió anisol (150 µL) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se secó a vacío durante una noche. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (25,6 mg, 0,173 mmol) y cloroformiato de butilo (109,9 µL, 0,846 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 36 h. Se añadió ácido cítrico (3 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, que se extrajo después con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título con un 57% de rendimiento, en dos pasos, (25 mg, 0,049 mmol).

15 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,15 - 1,33 (m, 2H), 1,45 - 1,60 (m, 2H), 1,85 - 2,02 (m, 1H), 2,70 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,04 (t, J=6,6 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,87 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,27 - 7,45 (m, 3H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,6, 18,7, 22,2, 30,4, 30,5, 39,2, 49,9, 66,8, 121,2, 127,4, 128,2, 128,4, 128,9, 129,2, 131,4, 131,9, 134,9, 135,3, 145,4, 150,7, 151,5. MS (ESI) m / z: 512 (M+H)⁺ +2, 510 (M+H)⁺.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3126, 3043, 2959, 2871, 1740, 1608, 1587, 1474, 1389, 1344.

20 Anal. Calculado. para C₂₃H₂₈CIN₃O₄S₂: C, 54,16, H 5,53, N, 8,24. Encontrado: C, 53,88, H 5,70, N, 8,12.

Ejemplo 12

N-Butyloxycarbonil-3-[3-(2-piridin-2-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-5-isobutiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 2 - (1H-imidazol-2-il)-piridina

25 [0122] El compuesto del título se preparó según un método descrito en la literatura (Tetrahedron Lett. 1988, 29 (39), 5013 - 5016).

(b) 3-[3-(2-piridin-2-il-imidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

30 [0123] A una solución de 2-(2'-piridinil) imidazol (32,9 mg, 0,227 mmol, ver el paso (a)) en DMSO (1 ml) y NaOH (18,6mg, 0,465 mmol), que había sido agitada durante 40 min a temperatura ambiente, se añadió una solución, se añadió una solución de 3-(3-bromometilfenil) - 5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (120,9 mg, 0,272 mmol; ver Ejemplo 1 (e)) en DMSO (1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (3:97) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 51% de rendimiento como un sólido blanco (58,3 mg, 0,116 mmol).

35 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,81 (s, 9H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,65 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (s ancho, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,14 - 7,26 (m, 3H), 7,34 (t aparente, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64-7,80 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 4,3 Hz, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,3, 30,5, 39,1, 51,2, 54,2, 122,6, 122,8, 123,5, 127,3, 128,1, 128,6, 128,8, 128,9, 135,3, 136,6, 136,7, 138,4, 142,4, 144,4, 148,3, 150,6. IR ν (puro, cm⁻¹): 3290, 3108, 2959, 2870, 1589, 1567, 1488, 1460, 1321.

40 MS (ESI) m / z: 509 (M+H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₇H₃₂N₄O₂S₂: C, 63,75, H 6,34, N, 11,01. Encontrado: C, 63,44, H 6,44, N, 10,79.

(c) N-Butiloxycarbonil-3-[3-(2-piridin-2-ilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-isobutiltiofeno-2-sulfonamida

45 [0124] A una solución de 3-[3-(2-piridin-2-ilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc butiltiofeno-2-sulfonamida (46,7 mg, 0,0918 mmol, ver el paso (b)) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió BCl₃ (0,18 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Na₂CO₃ (43,8 mg, 0,413 mmol), agua (2ml) y cloroformiato de butilo (16,3 µL, 0,0129 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 23 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó

con ácido cítrico (10% acuoso), una disolución saturada acuosa de NaCl, agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (6:94) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un 63% de rendimiento, en dos pasos, (32 mg, 0,058 mmol).

5 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,5 - 1,22 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,82 -2,00 (m, 1H), 2,68 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 5,89 (s ancho, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,10-7,35 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,1 Hz, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,6, 18,7, 22,2, 30,3, 30,5, 39,2, 50,9, 66,4, 123,0, 123,8, 127,2, 127,8, 127,9, 128,5, 128,8, 131,5, 134,5, 137,0, 137,7, 144,9, 145,2, 148,4, 150,0, 150,6, 151,1.

10 IR ν (puro, cm⁻¹): 3047, 2959, 2871, 1741, 1589, 1489, 1465, 1344, 1280, 1226.

MS (ESI) m / z: 553 (M+H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₈H₃₂N₄O₄S₂: C, 60,85, H 5,84, N, 10,14. Encontrado: C, 60,72, H 5,86, N, 10,20.

Ejemplo 13

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-fenilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

15 (a) 3-[3-(2-fenilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0125] A una solución de 3-[3-(2-bromoimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (58,5 mg, 0,115 mmol; ver Ejemplo 11 (b)) en tolueno (5 ml) y etanol (0,5 ml) se añadió ácido fenilborónico (55,9 mg, 0,458 mmol), Pd (PPh₃)₄ (7,9 mg, 6,88 μmol), NaOH (0,46 ml, 0,688 mmoles, 1,5 M ac.), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 90°C. Otra porción de ácido fenilborónico (20,0 mg, 0,164 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (2,0 mg, 1,7 μmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando EtOAc: hexano (8:2) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 49% de rendimiento (28,4 mg, 0,056 mmol).

20 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,80-1,10 (m, 15H), 1,91 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (s ancho, 1H), 5,27 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,97-7,07 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,32-7,46 (m 5H), 7,49-7,60 (m, 3H).

25 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,5, 30,5, 39,1, 50,3, 54,5, 121,2, 126,7, 127,6, 128,6, 128,8, 128,9, 129,06, 129,13, 130,4, 135,6, 136,6, 137,2, 142,4, 148,2, 148,6.

R ν (puro, cm⁻¹): 3287, 3058, 2960, 2870, 1606, 1543, 1472, 1416, 1317.

S (ESI) m / z: 508 (M+H)⁺.

30 Anal. Calculado. para C₂₈H₃₃N₃O₂S₂X 1/2 H₂O: C, 62,89, H 6,79, N, 7,86. Encontrado: C, 63,07, H 6,56, N, 7,60.

(b) N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-fenilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0126] A una solución de 3-[3-(2-fenilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (31,2 mg, 0,0615 mmol, ver el paso (a)) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió BCl₃ (0,2 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Na₂CO₃ (29,3 mg, 0,277 mmol), agua (2ml) y cloroformiato de butilo (15,6 μL, 0,123 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 11 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con ácido cítrico (10% acuoso), una disolución saturada acuosa de NaCl, agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un 87% de rendimiento, en dos pasos, (29,4 mg, 0,0533 mmol).

35 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,82 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,10 - 1,28 (m, 2H), 1,32-1,48 (m, 2H), 1,82 -2,00 (m, 1H), 2,67 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 5H), 7,44-7,56 (m, 2H), 8,46 (s ancho, 1H).

40 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,6, 18,7, 22,2, 30,5, 39,2, 50,3, 66,2, 121,3, 126,7, 127,5, 128,2, 128,7, 129,0, 129,1, 129,3, 132,8, 135,2, 136,1, 144,6, 147,4, 150,5, 152,2.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3117, 3059, 2958, 2870, 1741, 1662, 1610, 1490, 1466, 1343.

MS (ESI) m / z: 552 (M+H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₉H₃₃N₃O₄S₂: C, 63,13, H 6,03, N, 7,62. Encontrado: C, 62,98, H 6,11, N, 7,50.
Ejemplo 14

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-tiofen-3-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-5-isobutiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 3-[3-(2-tiofen-3-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

5 [0127] A una solución de 3-[3-(2-bromoimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (61,7 mg, 0,121 mmol; ver Ejemplo 11 (b)) en tolueno (5 ml) y etanol (0,5 ml) se añadió ácido 3-tienil-borónico (77,3 mg, 0,604 mmol), Pd (PPh₃)₄ (8,4 mg, 7,25 μmol) y NaOH (0,48 ml, 0,725 mmol, 1,5 M ac.), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 90°C. Se añadió otra porción de ácido 3-tienil-borónico (60,0 mg, 0,469 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (5,0 mg, 4,3 μmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 ° C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando EtOAc: hexano (8:2 a 9:1) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 71% de rendimiento (44,3 mg, 0,0862 mmol).

15 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,96 (s, 9H), 1,82-2,00 (m, 1H), 2,65 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,08 (s ancho, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,30 a 7,46 (m, 5H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,5, 30,5, 39,1, 50,2, 54,6, 121,2, 124,1, 126,1, 126,4, 127,3, 127,9, 128,6, 128,8, 128,9, 129,1, 131,1, 135,7, 136,6, 137,0, 142,4, 143,9, 148,6.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3276, 3107, 2960, 2869, 1464, 1439, 1388, 1315.

20 MS (ESI) m / z: 514 (M+H)+.

Anal. Calculado. para C₂₆H₃₁N₃O₂S₃: C, 60,79, H 6,08, N, 8,18. Encontrado: C, 60,41, H 6,04, N, 7,95.

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-tiofen-3-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

25 [0128] A una solución de 3-[3-(2-tiofen-3-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (38,2 mg, 0,0744 mmol, ver el paso (a)) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió BCl₃ (0,2 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Na₂CO₃ (35,5 mg, 0,335 mmol), agua (2ml) y cloroformiato de butilo (11,4 μL, 0,0893 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con ácido cítrico (10% acuoso), una disolución saturada acuosa de NaCl, agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un 67% de rendimiento, en dos pasos, (28 mg, 0,050 mmol).

35 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,10 - 1,30 (m, 2H), 1,35-1,60 (m, 2H), 1,80 -2,00 (m, 1H), 2,65 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,7, 18,9, 22,3, 30,47, 30,56, 39,2, 50,3, 66,4, 121,4, 125,6, 126,2, 126,3, 127,2, 127,9, 128,0, 128,7, 128,8, 128,9, 129,4, 133,6, 135,5, 136,0, 143,3, 143,9, 149,7.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3102, 2957, 2870, 1740, 1639, 1607, 1464, 1280.

40 MS (ESI) m / z: 558 (M+H)+.

Anal. Calculado. para C₂₇H₃₁N₃O₄S₃: C, 56,92, H 5,72, N, 7,38. Encontrado: C, 56,76, H 5,74, N, 7,28.

Ejemplo 15

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-tiofen-2-il-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-isobutiltiofeno-2-sulfonamida

45 (a) 3-[3-(2-tiofen-2-il-imidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida [0129] A una solución de 3-[3-(2-bromoimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (22 mg, 0,0431 mmol; ver Ejemplo 11 (b)) en tolueno (5 ml) y etanol (0,5 ml) se añadió ácido 3-tienil-borónico (27,6 mg, 0,216 mmol), Pd (PPh₃)₄ (3,0 mg, 2,59 μmol) y NaOH (0,17 ml, 0,26 mmol, 1,5 M ac.), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 90°C. Se añadió otra porción de ácido 3-tienil-borónico (27,6 mg, 0,216 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (3,0 mg, 2,6 μmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 ° C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía

ES 2 395 194 T3

flash utilizando EtOAc: hexano (7:3) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 90% de rendimiento (20 mg, 0,039 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 0,95 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 9H), 1,82-2,00 (m, 1H), 2,67 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98 (br s, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,97-7,11 (m, 3H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

5 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,5, 30,5, 39,1, 50,3, 54,5, 121,9, 125,8, 126,4, 126,8, 127,4, 127,6, 128,6, 128,8, 129,1, 129,3, 132,6, 135,7, 136,6, 136,7, 142,2, 142,4, 148,6.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3280, 3106, 2960, 2868, 1465, 1429, 1314.

MS (ESI) m / z: 514 (M+H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₆H₃₁N₃O₂S₃: C, 60,79, H 6,08, N, 8,18. Encontrado: C, 60,58, H 6,10, N, 8,34.

10 (b) N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-tiofen-2-imidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0130] A una solución de 3-[3-(2-tiofen-2-ilimidazol-1-ilmetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butylthiophene-2-sulfonamida (42 mg, 0,082 mmol, ver paso (a)) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió BCl₃ (0,3 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo que se extrajo después con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Na₂CO₃ (39,0 mg, 0,377 mmol), agua (2 ml) y cloroforniato de butilo (15,6 μL, 0,0123 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 9 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con ácido cítrico (10% acuoso), disolución saturada acuosa de NaCl, agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por LCMS (20-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un 55% de rendimiento, en dos pasos, (25 mg, 0,045 mmol).

15 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,15 - 1,30 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 2H), 1,85 -2,05 (m, 1H), 2,69 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,57 (s ancho, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 7,02 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,4 - 7,11 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,28-7,42 (m, 3H).

20 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,6, 18,7, 22,2, 30,4, 30,5, 39,3, 50,2, 66,7, 121,8, 126,5, 126,7, 127,0, 127,4, 127,6, 128,5, 128,9, 129,2, 131,3, 131,9, 134,9, 136,4, 142,1, 145,5, 150,5, 151,5.

25 IR ν (puro, cm⁻¹): 3113, 3060, 2959, 2871, 1740, 1608, 1465, 1429, 1344, 1285, 1156.

MS (ESI) m / z: 558 (M+H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₇H₃₁N₃O₄S₃: C, 58,14, H 5,60, N, 7,53. Encontrado: C, 57,97, H 5,74, N, 7,59.

Ejemplo 16

30 N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-imidazol-1-il-acetil)-fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 1-(3-bromofenil)-2-imidazol-1-il-etanona

[0131] A una solución de 2-bromo-1-(3-bromofenil) etanona (120 mg, 0,432 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió imidazol (58,8 mg, 0,864 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 ° C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (6:94) como eluyente para dar el compuesto del subtítulo con un 68% de rendimiento (77,9 mg, 0,293 mmol).

35 ²H δ RMN (CDCl₃): 5,36 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,40 (t aparente, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H).
¹³C RMN δ (CDCl₃): 52,4, 120,2, 123,3, 126,4, 129,5, 130,6, 130,9, 135,7, 137,1, 138,0, 190,5.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3151, 3115, 3082, 2970, 1707, 1565, 1515, 1415.

40 MS (ESI) m / z: 265 ((M+H)⁺, 100%), 267,0 ((M+H)⁺ +2, 100%).

Anal. Calculado. para C₁₁H₉BrN₂O: C, 49,84, H 3,42, N, 10,57. Encontrado: C, 49,53, H 3,59, N, 10,40.

(b) 3-[3-(2-imidazol-1-il-acetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0132] A una solución de 1-(3-bromofenil)-2-imidazol-1-il-etanona (102 mg, 0,385 mmol, ver el paso (a)) en tolueno (10 ml) y etanol (1 ml) se añadió ácido 5-isobutil-2-(N-terc-butilaminosulfonil) tiofen-3-borónico (209 mg, 0,654 mmol,; ver Ejemplo 1 (c)), Pd (PPh₃)₄ (26,7 mg, 0,023 mmol) y Na₂CO₃ (769 μL, 1,54 mmol, 2,0 M acuoso), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 ° C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante

cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (6:94) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 95% de rendimiento como un jarabe incoloro (168 mg, 0.366 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H), 1,82-2,02 (m, 1H), 2,70 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,04 (br s, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,06 (s ancho, 1H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,5 (t aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 8,00 (aparente d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,6, 30,5, 39,1, 52,5, 54,8, 120,3, 127,6, 128,8, 129,1, 129,3, 134,0, 134,3, 135,7, 137,3, 138,1, 141,8, 149,0, 191,7.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3272, 3073, 2959, 2869, 1701, 1603, 1580, 1510, 1428, 1304.

MS (ESI) m / z: 460 (M+H)+.

10 Anal. Calculado. para C₂₃H₂₉N₃O₃S₂: C, 60,10, H 6,36, N, 9,14. Encontrado: C, 59,78, H 6,28, N, 9,02.

(c) N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-imidazol-1-ilacetil)-fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0133] A una solución de 3-[3-(2-imidazol-1-ilacetil)-fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (50,5 mg, 0,110 mmol, ver el paso (b)) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió BCl₃ (0,22 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió CH₂Cl₂ (30 ml) al residuo y este se lavó con agua. La fase orgánica se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Na₂CO₃ (52,4 mg, 0,495 mmol), agua (2 ml) y cloroforniato de butilo (34,3 μL, 0,270 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con ácido cítrico (10% acuoso), disolución saturada acuosa de NaCl y agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por LCMS (20-100% CH₃CN en agua) para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un 32% de rendimiento, en dos pasos, (18 mg, 0,036 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,15-1,32 (m, 2H), 1,35 -1,55 (m, 2H), 1,82 -2,00 (m, 1H), 2,67 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,42 (t aparente, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,71 (s ancho, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,7, 18,9, 22,3, 30,5, 30,8, 39,2, 53,2, 65,4, 121,2, 124,2, 127,5, 128,5, 128,7, 129,6, 133,3, 134,4, 135,6, 135,7, 137,1, 142,0, 149,3, 154,5, 191,0.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3140, 3064, 2957, 2870, 1701, 1662, 1581, 1464, 1261.

MS (ESI) m / z: 504 N+H)+.

Anal. Calculado. para C₂₄H₂₉N₃O₅S₂: C, 57,24, H 5,80, N, 8,34. Encontrado: C, 57,05, H 5,98, N, 8,28.

30 Ejemplo 17

N-Butiloxicarbonil-3-{3-[2-(2-etilimidazol-1-il) acetil] fenil}-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 1-(3-bromofenil)-2-2-etilimidazol-1-il) etanona

[0134] A una solución de 2-bromo-1-(3-bromofenil) etanona (120 mg, 0,432 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió 2-etilimidazol (83,0 mg, 0,864 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (6:94) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 51% de rendimiento (65 mg, 0,22 mmol).

¹H RMN δ (CDCl₃): 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,52 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,40 (t aparente, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 11,7, 19,8, 51,6, 120,2, 123,3, 126,3, 127,5, 130,6, 130,9, 135,8, 137,1, 149,8, 190,6.

40 IR ν (puro, cm⁻¹): 3126, 3096, 3064, 2965, 1700, 1588, 1568, 1496, 1419.

MS (ESI) m / z: 293 ((M+H)+, 100), 295 ((M+H)++ 2, 100).

Anal. Calculado. para C₁₃H₁₃BrN₂O: C, 53,26, H 4,47, N, 9,56. Encontrado: C, 53,18, H 4,49, N, 9,55.

(b) 3-{3-[2-(2-Etilimidazol-1-il) acetil] fenil}-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0135] A una solución de 1-(3-bromofenil)-2-(2-etilimidazol-1-il) etanona (54,6 mg, 0,186 mmoles, ver el paso (a)) en tolueno (10 ml) y etanol (1 ml) se añadió ácido 5-isobutil-2-(N-terc-butilaminosulfonil)-tiofen-3-borónico (101 mg, 0,317 mmol; ver Ejemplo 1 (c)), Pd (PPh₃)₄ (12,9 mg, 0,0112 mmol), Na₂CO₃ (373 μL, 0,745 mmoles, 2,0 M ac.) y la mezcla

de reacción se agitó durante 4 horas a 80°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 94% de rendimiento como un jarabe incoloro (85,5 mg, 0,175 mmol)).

5 1H RMN δ (CDCl₃): 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,08 (s, 9H), 1,3 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,83 a 2,00 (m, 1H), 2,57 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,61 (t aparente, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,84 (dt aparente, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 8,01 (dt aparente, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 8,30 (t aparente, J = 1,3 Hz, 1H).

10 13C RMN δ (CDCl₃): 11,8, 19,9, 22,1, 29,6, 30,5, 39,1, 51,7, 54,9, 120,3, 127,3, 127,6, 128,8, 129,08, 129,13, 134,1, 134,4, 135,7, 137,1, 141,9, 149,0, 149,8, 191,8.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3272, 3074, 2964, 2872, 1702, 1579, 1497, 1311.

MS (ESI) m / z: 488 (M+H)+.

Anal. Calculado. para C₂₅H₃₃N₃O₃S₂: C, 61,57; - H, 6,82, N, 8,62. Encontrado: C, 61,27, H 6,67, N, 8,44.

(c) N-Butiloxicarbonil-3-[3-[2-(2-etilimidazol-1-il) acetil] fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

15 [0136] A una solución de 3 - {3 - [2 - (2-ethylimidazol-1-il) acetil] fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (74,5 mg, 0,153 mmol, ver el paso (b)) en TFA (3 ml) se añadió anisol (150 μ L) y la mezcla de reacción se agitó durante 28 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se secó a vacío durante una noche. Al producto bruto disuelto en CH₂Cl₂ (7 ml) se añadió Na₂CO₃ (72,9 mg, 0,688 mmol), agua (2 ml) y cloroforniato de butilo (33,0 μ L, 0,260 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de
20 reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con ácido cítrico (10% acuoso), una disolución saturada acuosa de NaCl, agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (8:92) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 47% de rendimiento, en dos pasos, (38,5 mg, 0,0724 mmol).

25 1H RMN δ (CDCl₃): 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,5 - 1,30 (m, 5H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,75 -1,95 (m, 1H), 2,50 - 2,90 (m, 4H), 3,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,57 (s ancho, 1H).

13C RMN δ (CDCl₃): 11,9, 13,7, 18,3, 19,0, 22,2, 30,4, 31,0, 39,1, 53,2, 64,8, 120,0, 122,2, 127,3, 128,1, 128,6, 130,4, 132,8, 134,8, 136,2, 138,7, 140,1, 147,0, 149,2, 158,7.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3145, 2957, 2872, 1700, 1654, 1609, 1463, 1260.

30 MS (ESI) m / z: 532 (M+H)+.

Anal. Calculado. para C₂₆H₃₃N₃O₅S₂: C, 58,73, H 6,26, N, 7,90. Encontrado: C, 58,50, H 6,27, N, 7,74.

Ejemplo 18

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-benzoimidazol-1-il-acetil)-fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 2-Benzoimidazol-1-il-1-(3-bromofenil) etanona

35 [0137] A una solución de 2-bromo-1-(3-bromofenil) etanona (120 mg, 0,432 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió benzoimidazol (102,0 mg, 0,864 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (4:96) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 53% de rendimiento (71,8 mg, 0,227 mmol).

40 1H RMN δ (CDCl₃): 5,38 (s, 2H), 7,2 -7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,26 (m, 2H), 7,33 (t aparente, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60-7,86 (m, 4H), 8,04 (m, 1H).

13C RMN δ (CDCl₃): 50,3, 109,2, 120,5, 122,4, 123,3, 123,4, 126,4, 130,7, 131,0, 134,0, 135,7, 137,2, 143,4, 143,6, 190,1.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3090, 3056, 2926, 1708, 1615, 1566, 1501, 1417, 1351.

MS (ESI) m / z: 315 ((M+H)+, 100), 317 ((M+H)+ +2, 100).

45 Anal. Calculado. para C₁₅H₁₁BrN₂O: C, 57,16, H 3,52, N, 8,89. Encontrado: C, 56,90, H 3,56, N, 8,75

(b) 3-[3-(2-Benzoimidazol-1-ilacetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

5 [0138] A una solución de 2-benzoimidazol-1-il-1-(3-bromofenil) etanona (42,7 mg, 0,136 mmol, ver el paso (a)) en tolueno (7 ml) y etanol (1 ml) se añadió ácido 5-isobutil-2-(N-terc-butilaminosulfonil)-tiofen-3-borónico (73,5 mg, 0,230 mmol; ver Ejemplo 1 (c)), Pd (PPh₃)₄ (9,4 mg, 8,1 μmol) y de Na₂CO₃ (271 μL, 0,542 mmol, 2,0 M ac.), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del del sub título con un 90% de rendimiento como un jarabe incoloro (62 mg, 0,122 mmol).

10 H RMN δ (CDCl₃): 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,08 (s, 9H), 1,86-2,02 (m, 1H), 2,71 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,22 (s ancho, 1H), 5,63 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,62 (d aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,90 (m, 2H), 7,97 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,39 (m, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,7, 30,5, 39,1, 50,4, 54,8, 109,4, 120,3, 122,3, 123,2, 127,7, 128,8, 129,1, 129,3, 134,0, 134,1, 134,4, 135,7, 137,3, 141,9, 143,1, 143,9, 149,0, 191,4.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3277, 3065, 2961, 2869, 1702, 1616, 1580, 1498, 1461, 1312.

MS (ESI) m / z: 510 (M+H)+.

15 Anal. Calculado. para C₂₇H₃₁N₃O₃S₂: C, 63,63, H 6,13, N, 8,24. Encontrado: C, 63,42, H 6,05, N, 8,22.

(c) N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-benzoimidazol-1-ilacetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

20 [0139] A una solución de 3-[3-(2-benzoimidazol-1-ilacetil) fenil]-5-iso-butyl-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (54,4 mg, 0,107 mmol, ver el paso (b)) en TFA (3 ml) se añadió anisol (150 μL) y la mezcla de reacción se agitó durante 28 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se secó a vacío durante una noche. Al producto bruto disuelto en piridina (1,5 ml) se añadió pirrolidinopiridina (31,6 mg, 0,214 mmol) y cloroformiato de butilo (135,7 pl., 1,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 36 h. Otra porción de pirrolidinopiridina (31,6 mg, 0,214 mmol) y cloroformiato de butilo (135,7 pL, 1,07 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante una noche. Se añadió ácido cítrico (10 ml, 10% acuoso) a la mezcla de reacción, que se extrajo después con EtOAc, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título con un 36% de rendimiento, en dos pasos, (21 mg, 0,038 mmol).

25 1H RMN δ (CDCl₃): 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,14-1,34 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,86 -2,02 (m, 1H), 2,72 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,4 - 7,30 (m, 3H), 7,37 (t aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52-7,70 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,89 (s ancho, 1H).

30 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,6, 18,8, 22,3, 30,5, 30,6, 39,3, 49,9, 66,1, 109,7, 119,6, 122,8, 123,7, 127,6, 128,9, 129,5, 133,4, 133,6, 133,9, 134,2, 135,3, 140,4, 143,4, 143,8, 150,7, 152,5, 190,7.

IR ν (puro, cm⁻¹): 2500 a 3500 (ancho), 3061, 2959, 2871, 1739, 1702, 1604, 1580, 1499, 1462, 1343, 1289.

MS (ESI) m / z: 554 (M+H)+,

Anal. Calculado. para C₂₈H₃₁N₃O₅S₂: C, 60,74, H 5,64, N, 7,59. Encontrado: C, 60,51, H 5,64, N, 7,55.

Ejemplo 19

35 N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-benzoimidazol-1-il-acetil)-fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

(a) 1-[2-(3-Bromofenil) etil]-1H-imidazol

40 [0140] A una solución de 1-(3-bromofenil)-2-imidazol-1-il-etanona (100 mg, 0,377 mmol; ver Ejemplo 16 (a)) en MeOH (5 ml) se añadió NaBH₄ (14,2 mg, 0,377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con agua (3 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). La solución se neutralizó con HCl (2M acuoso) y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío para dar el correspondiente alcohol con un rendimiento del 86% (86,2 mg, 0,323 mmol). El alcohol crudo (55,4 mg, 0,207 mmol) se disolvió en THF (10 ml), se añadió NaH (55%, 10,0 mg, 0,415 mmol, se lavó dos veces con hexano) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió CS₂ (80,9 mg, 1,04 mmol) y cuando la mezcla de reacción quedó clara después de 15 min, se añadió MeI (147,2 mg, 1,04 mmol). Después de 30 min, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (sobre MgSO₄ anhidro), concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (4:96) como eluyente para dar el tioéster como un jarabe incoloro con un 99% de rendimiento (73,4 mg, 0,205 mmol). Al tioéster (73,4 mg, 0,205 mmol) disuelto en THF (10 ml) se añadió Bu₃SnH (59,8 mg, 0,205 mmol) y AIBN (2 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se añadió una segunda porción de Bu₃SnH (11,2 mg, 0,0385 mmol) y AIBN (1 mg, 0,006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo 40 min más. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en CH₃CN (20 ml) y se extrajo con hexano. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se

ES 2 395 194 T3

purificó por cromatografía flash utilizando MeOH: CH₂Cl₂ (6:94) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 74% de rendimiento como un jarabe incoloro (38,2 mg, 0,152 mmol).

¹H RMN δ(CDCI₃): 3,00 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,84 (s ancho, 1H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (s ancho, 1H), 7,13 (t aparente, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 1H), 7,33 (s ancho, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

5 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 37,4, 48,1, 118,7, 122,7, 127,2, 129,7, 130,1, 130,3, 131,5, 137,1, 139,6.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3109, 3059, 2934, 1596, 1567, 1506, 1475.

MS (ESI) m / z: 253 ((M+H)⁺ +2, 100%), 251 ((M+H)⁺, 100%).

Anal. Calculado. para C₁₁H₁₁BrN₂ X 1/8 H₂O C, 52,1; H, 4,5; N, 11,1. Encontrado: C, 51,7; H, 4,6; N, 11,5.

(b) 3-[3-(2-Benzoimidazol-1-ilacetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida

10 [0141] A una solución de 1-[2-(3-bromofenil) etil]-1H-imidazol (51,5 mg, 0,205 mmol, ver el paso (a)) en tolueno (10 ml) y etanol (1 ml) se añadió ácido 5-isobutil-2-(N-terc-butilaminosulfonil) tiofen-3-borónico (111,3 mg, 0,349 mmol; ver Ejemplo 1 (c)), Pd (PPh₃)₄ (14,2 mg, 23,4 μmol) y Na₂CO₃ (410 μL, 0,820 mmol, 2,0 M acuoso), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 90 ° C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por
15 cromatografía flash utilizando EtOAc: hexano (3:7) como eluyente para dar el compuesto del sub título con un 91% de rendimiento (83,3 mg, 0,187 mmol).

¹H RMN δ (C-DCI₃): 0,96 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 0,98 (s, 9H), 1,82-2,00 (m, 1H), 2,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,32 (s ancho, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20-7,43 (m, 4H).

20 ¹³C RMN δ (CDCl₃): 22,1, 29,4, 30,4, 37,2, 39,1, 48,0, 54,4, 118,7, 127,3, 128,5, 128,7, 129,0, 129,4, 129,6, 135,3, 136,4, 137,2, 137,5, 142,9, 148,3.

IR ν (puro, cm⁻¹): 3285, 3066, 2959, 2870, 1606, 1510, 1463, 1390, 1311.

MS (ESI) m / z: 446 (M+H)⁺,

Anal. Calculado. para C₂₃H₃₁N₃O₂S₂: C, 61,99, H 7,01, N, 9,43. Encontrado: C, 61,85, H 6,93, N, 9,47.

25 (c) N-Butiloxicarbonil-3-[3-(2-benzoimidazol-1-ilacetil) fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

[0142] A una solución de 3-[3-(2-Benzoimidazol-1-ilacetil) fenil]-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (67,3 mg, 0,151 mmol, ver el paso (b)) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió BCl₃ (0,3 ml, 1,0 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió CH₂Cl₂ (30 ml) al residuo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (sobre MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío. Al producto bruto
30 disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Na₂CO₃ (72 mg, 0,680 mmol), agua (2 ml) y cloroforniato de butilo (24,9 μL, 0,196 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con ácido cítrico (10% acuoso), disolución saturada acuosa de NaCl y agua, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash empleando MeOH: CH₂Cl₂ (6:94) como eluyente para dar el compuesto del título con un 90% de rendimiento, en dos pasos, (66,2 mg, 0,135 mmol).

35 ¹H RMN δ (CDCl₃): 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,22-1,40 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,84 -2,00 (m, 1H), 2,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,91-7,08 (m, 3H), 7,16-7,34 (m, 3H), 8,80 (s ancho, 1H).

¹³C RMN δ (CDCl₃): 13,7, 18,9, 22,3, 30,4, 30,7, 37,5, 39,2, 49,1, 65,8, 119,0, 126,8, 127,96, 128,0, 128,4, 128,8, 129,4, 133,6, 135,6, 136,6, 137,4, 144,4, 149,6, 153,2.

40 IR ν (puro, cm⁻¹): 3138, 3045, 2956, 2862, 1650, 1579, 1487, 1454, 1293.

MS (ESI) m / z: 490 (M + H)⁺.

Anal. Calculado. para C₂₄H₃₁N₃O₄S₂: C, 58,87, H 6,38, N, 8,58. Encontrado: C, 58,71, H 6,52, N, 8,57. Ejemplo 20

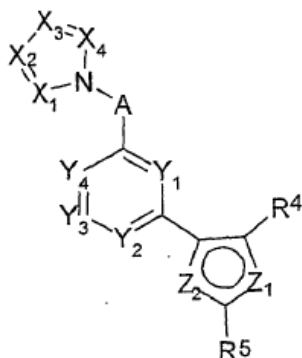
45 [0143] Los compuestos del título de los Ejemplos se ensayaron en los Ensayos A y B anteriormente mencionados y se encontró que exhiben una afinidad por los receptores AT₂ inferior a K_i = 100 nM (por ejemplo, menos de 50 nM) y una afinidad por los receptores AT₁ superior a K_i = 500 nM (por ejemplo, más de 1 μM).

Ejemplo 21

[0144] Los compuestos del título de los Ejemplos se ensayaron en el Ensayo C anteriormente mencionado y se encontró que estimulan notablemente la alcalinización de la mucosa. Este efecto fue bloqueado por la simultánea administración del antagonista selectivo del receptor AT2 PD123319 (Sigma Chemical Company).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en la que

- 5 A representa -CH₂-, -C(O)-, -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-;
 uno de X₁ y X₂ representa -N- y el otro representa -C(R₁)-;
 X₃ representa -N- o -C(R₂)-;
 X₄ representa -N- o -C(R₃)-;
 R₁, R₂ y R₃ representan independientemente H, alquilo C1-6, alcoxi C1-6,
 10 alcoxi C1-6 -alquilo C1-6, Ar₁, Het₁, alquilo C1-3-Ar₂, alquilo-C1-3-Het₂, alcoxi-C1-3-Ar₃,
 alcoxi C1-3-Het₃, halo, -C(O)-alquilo C1-6, -C(O)-Ar₄ o -C(O)-Het₄, o
 R₂ y R₃ pueden estar unidos para formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo aromático
 de 5 - o 6- elementos que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos;
- 15 Ar₁, Ar₂, Ar₃ y Ar₄ cada uno representa independientemente un grupo arilo C6-10, cuyo grupo está opcionalmente
 sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halo, nitro, alquilo C1-6 (opcionalmente
 terminado por -N(H)C(O)OR_{11a}), alcoxi C1-6, 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)NCR_{12j}, R_{12k}, -N(R_{12m})S(O)R_{12n}, -S(O)nR_{12o}, -OS(O)R_{12p} y -S(O)₂N(R_{12q})R_{12r};
 R_{12p};
- 20 Het₁, Het₂, Het₃ y Het₄ cada uno representa independientemente un grupo heterocíclico de cuatro a doce elementos
 que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, cuyo grupo heterocíclico está
 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halo, nitro, alquilo C1-6
 (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR_{11a}), alcoxi C1-6, 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)R_{12n}, -S(O)nR_{12o}, -OS(O)R_{12p} y -
 S(O)₂N(R_{12q})R_{12r};
- 25 R_{11a} a R_{11d} representan independientemente alquilo C1-6;
 R_{12a} a R_{12p} representan independientemente H o alquilo C1-6;
 n representa 0, 1 ó 2;
 Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄ representan independientemente -CH- o -CF-;
 Z₁, representa -CH-, -O-, -S-, -N- o -CH=CH-;
- 30 Z₂ representa -CH-, -O-, -S- o -N-;
- siempre que:
- (a) Z₁ y Z₂ no sean iguales;
- (b) cuando Z₁ representa -CH=CH-, entonces Z₂ sólo puede representar -CH- o -N-, y

- (c) salvo en el caso específico en el que Z1 representa -CH=CH-, y Z2 representa -CH-, cuando un Z1 y Z2 representa -CH-, entonces el otro representa -O- o -S-;
- R4 representa -S(O)2 N(H)C(O)R6, -S(O)2N(H)S(O)2R6, -C(O)N(H)S(O)2R6, o, cuando Z1 representa -CH=CH-, R4 puede representar -N(H)S(O)2N(H)C(O)R7 o -N(H)C(O)N(H)S(O)2R7;
- 5 R5 representa alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxi C1-6- alquilo C1-6 o di-alquilamino C1-3-alquilo-C1-4;
- R6 representa alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxi C1-6- alquilo C1-6, alcoxi- C1-3 alcoxi C1-6, alquilamino C1-6 o di-alquilamino C1-6; y
- R7 representa alquilo C1-6,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en el que A representa -CH2-, -C(O)-CH2 -o- CH2-CH2-.
3. Un compuesto según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, donde X3 representa -C(R2) -4. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X4 representa -C(R3) -.
5. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R3 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor), Ar1, Het1 o -C(O)-alquiloC1-3.
- 15 6. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R2 representa H.
7. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R3 representa H.
8. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que R2 y R3 se unen para formar un anillo bencénico más, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos.
- 20 9. Un compuesto según la Reivindicación 8, donde R2 y R3 se unen para formar un anillo adicional de benceno o de piridina.
10. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y1, Y2, Y3 y Y4 representan todos -CH-;
11. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z1 representa -S- o -CH=CH-.
- 25 12. Un compuesto según la Reivindicación 11, en el que Z1 representa -S-.
13. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z2 representa -CH-.
14. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R5 representa alquilo C1-4.
15. Un compuesto según la Reivindicación 14, en el que R5 representa iso-butilo.
- 30 16. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, cuando R4 representa -S(O)2 N(H)C(O)R6, -S(O)2N(H)S(O)2R6 o C-(O)N(H)S(O)2R6, R6 representa n-butoximetilo, iso-butoxi o n-butoxi.
17. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R6.
18. Un compuesto según la Reivindicación 17, en el que R6 representa n-butoximetilo, iso-butoxi o n-butoxi.
- 35 19. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 16 a 18, en el que R6 representa n-butoxi.
20. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 40 21. Un compuesto según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un fármaco.
22. Un compuesto según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una afección en la que se desea y/o requiere un agonismo selectivo del receptor AT2,
- una afección en la que la producción endógena de AngII es deficiente,

una afección en la que se desea o requiere un aumento en el efecto de la Ang II, o

una afección en la que los receptores AT2 se expresan y se desea o requiere su estimulación.

5 23. El uso de un compuesto según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección en la que se desea y/o requiere un agonismo selectivo del receptor AT2,

una afección en la que la producción endógena de AngII es deficiente, una afección en la que se desea y/o requiere un incremento en el efecto de la AngII, una afección en la que los receptores AT2 se expresan y se desea y/o requiere su estimulación .

10 24. Un compuesto según la Reivindicación 22 o el uso según la Reivindicación 23, en el que la afección es del tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular, las vías respiratorias, los riñones, los ojos, el sistema reproductivo femenino (ovulación), o el sistema nervioso central (SNC).

15 25. El compuesto o el uso según se reivindica en la Reivindicación 24, donde la afección es esofagitis, esófago de Barrett, una úlcera gástrica, una úlcera duodenal, dispepsia (incluyendo dispepsia no ulcerosa), reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, trastornos hepáticos (incluyendo hepatitis), trastorno de la vesícula biliar, fallo multiorgánico, sepsis, xerostomía, gastritis, gastroparesia, hiperacidez, un trastorno del tracto biliar, celiacía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diarrea, estreñimiento, cólico, disfagia, vómito, náusea, indigestión, síndrome de Sjögren, trastornos inflamatorios, asma, una enfermedad obstructiva pulmonar (incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neumonía, hipertensión pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio del adulto, insuficiencia renal, nefritis, hipertensión renal, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, microvascularización en la retina, disfunción ovulatoria, hipertensión, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, arterosclerosis, trombosis arterial, trombosis venosa, disfunción endotelial, lesiones endoteliales, estenosis post-dilatación de 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 neointima, disfunciones cognitivas, trastornos de la ingesta de alimentos (hambre /saciedad), sed, ictus, hemorragia cerebral, embolia cerebral, infarto cerebral, trastornos hipertróficos, hiperplasia prostática, trastornos autoinmunes, psoriasis, obesidad, regeneración neuronal, una úlcera, hiperplasia del tejido adiposo, diferenciación y proliferación de células madre, cáncer (por ejemplo en el tracto gastrointestinal, cáncer, apoptosis, tumores, hipertrofia, diabetes, lesiones neuronales y rechazo de órgano.

20 26. El compuesto o el uso según la Reivindicación 25, donde la afección es la dispepsia no ulcerosa, síndrome del intestino irritable, fallo multiorgánico, hipertensión o insuficiencia cardíaca.

25 27. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor AT1, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

28. Un kit de partes que comprende los siguientes componentes:

35 (a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y

(b) una formulación farmacéutica que incluye un antagonista del receptor AT1, en combinación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable,

40 cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para administración, en conjunción con la otra.

29. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en una 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 portador farmacéuticamente aceptable.

45 30. Un kit de partes que incluye los siguientes componentes:

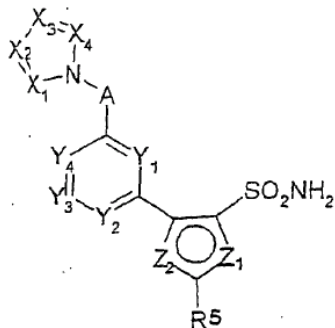
(a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y,

50 (b) una formulación farmacéutica que incluye un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable,

cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración conjuntamente con la otra.

31. Un procedimiento para la preparación de un compuesto como se define en la Reivindicación 1, que comprende:

(i) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -S(O)2(H)C(O)R6 o S-(O)2N(H)S(O)2R6, y R6 es como se define en la Reivindicación 1, la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

5

en el que A, X1, X2, X3, X4, Y1, Y2, Y3, Y4, Z1, Z2 y R5 son como se define en la Reivindicación 1 con un compuesto de fórmula III,



10

donde G representa -C(O) o -S(O)2- (según proceda), L1 representa un grupo saliente adecuado, y R6 es como se define en la Reivindicación 1;

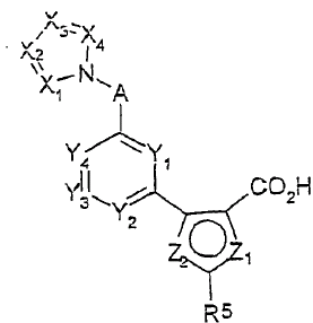
(ii) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -S(O)2N(H)C(O) R6 y R6 representa alcoxi C1-6-alquilo C1-6, el acoplamiento de un compuesto de fórmula II como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula IV,



donde R6a representa alcoxi C1-6-alquilo C1-6;

15

(iii) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -C(O)N(H)S(O)2R6, y R6 es como define en la Reivindicación 1, el acoplamiento de un compuesto de fórmula V,



V

20

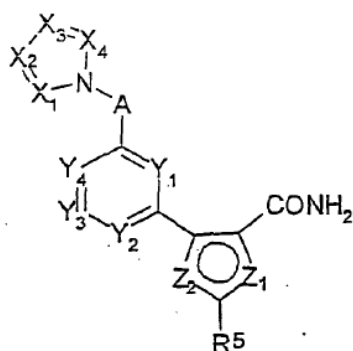
en la que A, X1, X2, X3, X4, Y1, Y2, Y3, Y4, Z1, Z2 y R5 son como se define en la Reivindicación 1 con un compuesto de fórmula VI,



donde R6 es como se define en la Reivindicación 1;

(iv) para los compuestos de fórmula I en los que R4 representa -C(O)N(H)S(O)2R6, y R6 es como se define en la Reivindicación 1, el acoplamiento de un compuesto de fórmula VII,

25



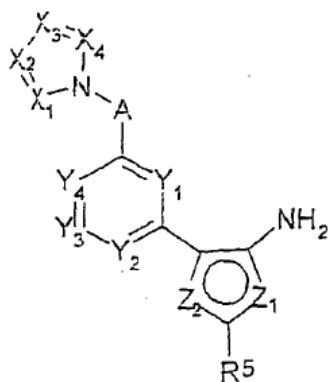
VII

donde A, X1, X2, X3, X4, Y1, Y2, Y3, Y4, Z1, Z2 y R5 son como se define en la Reivindicación 1 con un compuesto de fórmula VIII,

5 R6S(O)2Cl VIII

donde R6 es como se define en la Reivindicación 1;

(v) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -N(H)S(O)2N(H)C(O)R7 y R7 es como se define en la Reivindicación 1, la reacción de un compuesto de fórmula IX,



IX

10 donde A, X1, X2, X3, X4, Y1, Y2, Y3, Y4, Z1, Z2 y R5 son como se define en la Reivindicación 1 con un compuesto de fórmula X,

R7C(O)N(H)S(O)2Cl X

donde R7 es como se define en la Reivindicación 1;

15 (vi) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -N(H)C(O)N(H)S(O)2R7 y R7 es como se define en la Reivindicación 1, la reacción de un compuesto de fórmula IX como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XI,

R7S(O)2N(H)C(O)Rx XI

donde Rx representa un grupo saliente adecuado, y R7 es como se define en la Reivindicación 1;

20 (vii) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -N(H)C(O)N(H)S(O)2R7 y R7 es como se define en la Reivindicación 1, la reacción de un compuesto de fórmula IX como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XII,

R7S(O)2NCO XII

donde R7 es como se define en la Reivindicación 1;

25 (viii) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R y R6 representa alquilamino C1-6, la reacción de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XIII,

R6bNCO XIII

donde R6b representa alquilo C1-6;

5 (ix) para compuestos de fórmula I en los que R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R6 y R6 representa di-alquilamino C1-6, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en el que R4 representa -S(O)2N(H)C(O)R6 y R6 representa alcoxi C1-6, con un compuesto de fórmula XIV,

R6cN (H) R6d XIV

donde R6c y R6d representan independientemente alquilo C1-6; o

10 (x) para compuestos de fórmula I en los que R1, R2 o R3 representan halo, la reacción de un compuesto correspondiente a un compuesto de fórmula I en el que R1, R2 y/o R3 (según corresponda) representa un grupo saliente apropiado con una fuente de iones haluro.

32. Un compuesto de fórmula II, V, VII o IX como se define en la Reivindicación 31 o un derivado protegido de cualquiera de esos compuestos.