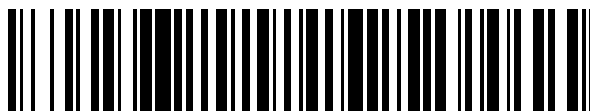


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 154**

51 Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 233/68 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2006 E 06775249 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 1988090**

54 Título: **Derivados de ácido imidazol-5-carboxílico, métodos de preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

20.02.2006 CN 200610023991

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

27.09.2013

73 Titular/es:

**SALUBRIS ASSET MANAGEMENT CO. LTD.
(100.0%)**

**1921 Anhui Building, Shennan Road, Futian
District, Shenzhen
Guangdong 518040, CN**

72 Inventor/es:

**GUO, JIANHUI y
AN, DONG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 424 154 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

Derivados de ácido imidazol-5-carboxílico, métodos de preparación y uso de los mismos.

Campo Técnico

La invención se refiere a derivados de ácido imidazol-5-carboxílico, sus métodos de preparación y su utilización como fármacos antihipertensivos.

Antecedentes de la Invención

La angiotensina II, una hormona vasoconstrictora principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), juega un papel importante en la fisiología patológica de muchas enfermedades crónicas. El método de producción de angiotensina II que está presente en diversos tejidos transcurre principalmente como sigue: el angiotensinógeno activado por renina puede convertirse en angiotensina I (Ang I) de decapeptido que tiene sólo una pequeña actividad en la contracción de los vasos sanguíneos; y puede ser convertido ulteriormente por la enzima convertidora de las angiotensinas en angiotensina II (Ang II) de octapeptido que es la sustancia fisiológicamente activa final del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) y puede inducir funciones fisiológicas tales como la contracción de los vasos sanguíneos y la elevación de la presión sanguínea por fijación al receptor específico de angiotensina II (ATII).

EP0253310 da a conocer una serie de derivados de imidazol. La investigación de E.I. Du Pont de Nemours and Company (US) encontró que un compuesto de DUP753 tiene un efecto satisfactorio en la disminución de la presión sanguínea. El mismo fue aprobado en 1994 y se convirtió en el primer antagonista de tipo no peptídico de los receptores de Ang II, a saber losartán-potasio, que inhibe la contracción de la presión de los vasos sanguíneos por bloquear selectivamente las acciones de angiotensina II de la musculatura lisa en los vasos sanguíneos sobre su receptor de Ang I para llevar a cabo las funciones de dilatación de los vasos sanguíneos y reducción de la presión sanguínea.

Con el desarrollo y la comercialización de losartán-potasio, diversas organizaciones y compañías médicas de R&D iniciaron estudios acerca de la estructura de los antagonistas del receptor de Ang II sucesivamente. US 5.196.444 da a conocer una serie de derivados de bencimidazol y procesos para preparación de los mismos. Tales derivados tienen actividad antagonista de angiotensina II y actividad antihipertensiva, y pueden ser utilizados por tanto para tratar enfermedades hipertensivas. Entre ellos, fue desarrollado y comercializado candesartán en 1997 por Takeda Chemical Industries, Ltd. (JP), que libera un grupo éster in vivo y se hidroliza a su metabolito activo para ejercer la acción de disminución de la presión sanguínea.

US 5,616.599 da a conocer una serie de derivados de 1-bifenilmetilimidazol cuyas estructuras son similares a la de losartán. La diferencia significativa en estructura entre ellos es que el átomo de cloro en la posición 4 del anillo de imidazol de losartán se convierte en 1-hidroxi-1-metiletilo y la posición 5 del mismo se convierte en un grupo carboxilo, grupo hidroxilo o estructuras pro-fármaco tales como éster o amida. Se ha demostrado que el mismo tiene una actividad satisfactoria en la reducción de la presión sanguínea. Por esta razón, Sankyo Company, Ltd. (JP) desarrolló y comercializó un fármaco de olmesartán.

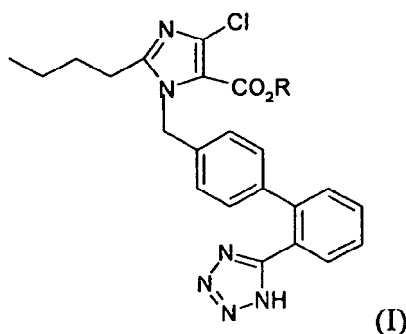
Comparado con otros antagonistas de los receptores de Ang II comercializados posteriormente, olmesartán tiene más tolerancia, menos efectos secundarios y menos posibilidades de causar tos o edema. Estudios realizados han sugerido que el mismo es efectivo para reducir el ácido úrico, TC y TG en suero, no tiene efecto alguno sobre la sensibilidad a la insulina, la secreción de insulina y la tolerancia de glucosa de pacientes de hiperinsulinismo, y es un fármaco antihipertensivo seguro. Sin embargo, sólo el 14% del losartán-potasio puede ser metabolizado in vivo a su sustancia activa de EXP3174. Aunque el losartán-potasio tiene en si mismo una actividad potente en la reducción de la presión sanguínea, su actividad es sólo el 3% de la de EXP3174. La polaridad molecular de EXP3174 es demasiado fuerte para pasar a través de la membrana celular por formas de absorción pasivas tales como la difusión. Es necesario cambiar su estructura para mejorar su absorción pasiva.

La patente de Estados Unidos US 5.298.519 da a conocer un producto esterificado con carboxilo en posición 5 de EXP3174, y pone énfasis en la búsqueda de un compuesto HN-65021, dando a conocer un resultado de test de reducción de la presión sanguínea por administración oral de HN-65021 para demostrar que el compuesto tiene una actividad de disminución de la presión sanguínea similar a la de losartán (British Journal of Clinical Pharmacology, 40, 1995, 591-593). Se indica que la conversión del carboxilo en posición 5 del anillo de imidazol de la molécula EXP3174 en un grupo con menor polaridad es una tendencia de la modificación de losartán. Se requiere convertir la estructura de la molécula EXP3174 para conseguir un compuesto activo con un efecto farmacológico mejor de disminución de la presión sanguínea.

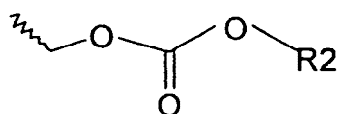
En suma, hay una necesidad urgente de desarrollar un compuesto activo con un efecto excelente de disminución de la presión sanguínea, una eficiencia elevada de absorción y conversión y/o una seguridad alta en este campo.

Contenido de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,



en donde R es



en donde R2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

Como se ha descrito arriba, el alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; preferiblemente metilo, etilo, propilo, isobutilo, butilo o terc-butilo.

En la presente invención, los compuestos específicos preferidos son:

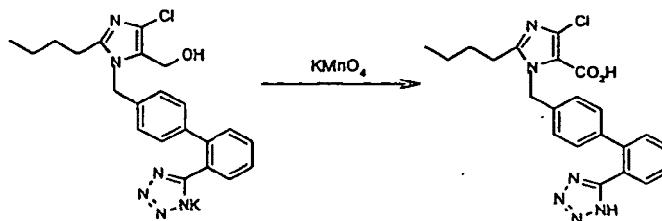
- 10 ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]-metílico;
 ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(etoxycarbonil)oxi]-metílico;
 15 ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-metílico.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende 0,05-50 mg del compuesto de fórmula I o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

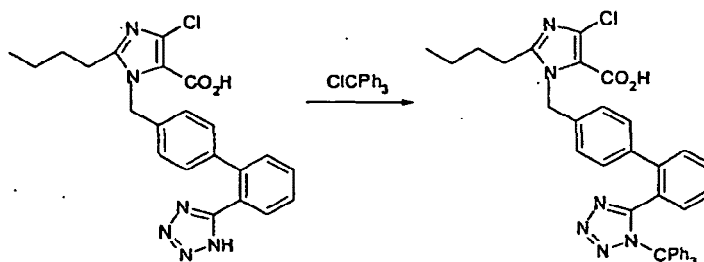
- 20 La presente descripción se refiere también a un compuesto de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad, que puede ser aliviada o curada por inhibición de los receptores I de angiotensina II, que comprende el paso de administrar a un paciente que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento dicho compuesto de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables en la cantidad de 0,05-30 mg/kg peso/día.

- 25 La presente invención proporciona también un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I, que incluye los pasos siguientes:

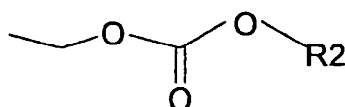
(a). se oxida losartán-potasio a ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico:



- 30 (b). el producto de oxidación obtenido del paso (a) se hace reaccionar con trifenilclorometano para dar ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico;

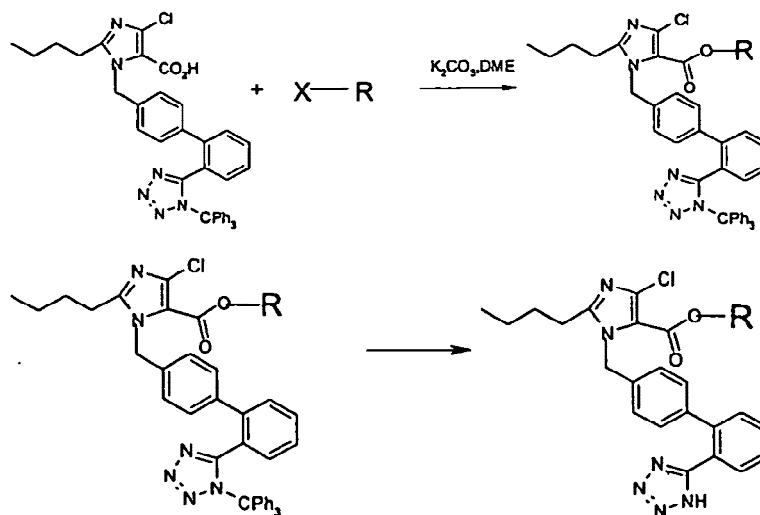


(c). el producto obtenido del paso (b) se hace reaccionar con los compuestos de fórmula X-R para dar los compuestos intermedios esterificados en condición alcalina; después de ello, el tritilo se desprotege para obtener el compuesto de fórmula I en la cual X es halógeno, y R representa:

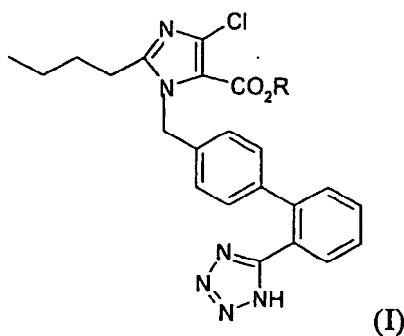


5

en donde R2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado,



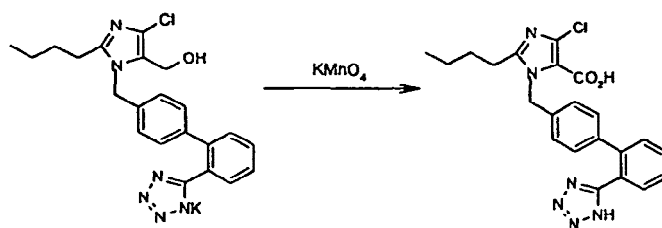
Específicamente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I:



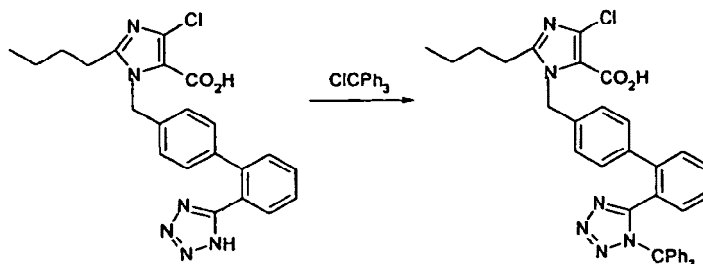
10

Otros compuestos descritos en la presente invención se pueden preparar por el método siguiente:

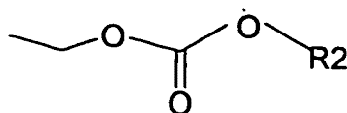
(a). se oxida losartán-potasio a ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico en presencia de un oxidante tal como KMnO₄:



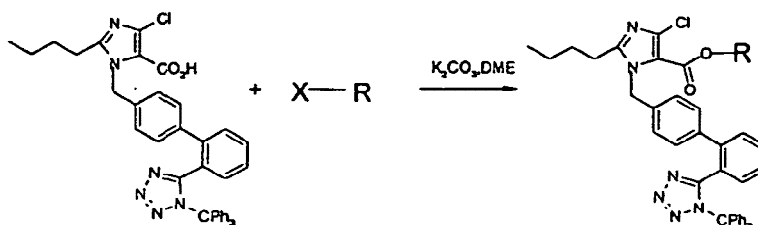
(b). el producto de oxidación anterior se hace reaccionar con trifenilclorometano para dar ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico;



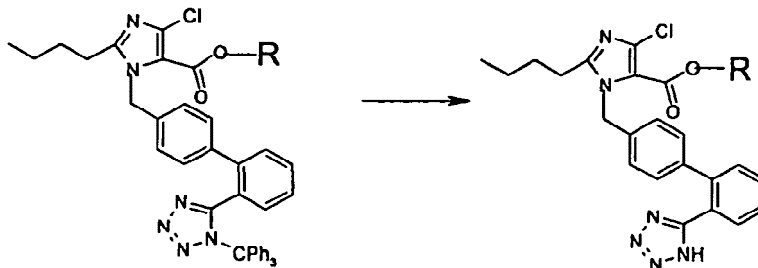
5 (c). el producto procedente del paso (b) anterior se hace reaccionar con los compuestos de fórmula X-R para dar compuestos intermedios esterificados en condición alcalina (tales como carbonato de potasio y N,N-dimetilacetamida (DME) o N,N-dimetilformamida (DMF)), en donde X es halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo, y R representa:



10 en donde R2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado:



(d). los compuestos intermedios esterificados del paso (c) se desprotegen para eliminar el grupo trifenilmetilo en presencia de ácidos o alcoholes (tales como metanol o etanol) y se purifican para dar los productos finales.



15 En los esquemas de preparación anteriores, todas las reacciones se llevan a cabo entre -10°C y la temperatura de reflujo, típicamente entre la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es 5°C a 100°C; y más preferiblemente 20 a 80°C. El tiempo de reacción no está limitado, siendo generalmente de 1 minuto a 24 horas, preferiblemente 1-20 horas. Un disolvente para la
20 preparación es generalmente un disolvente inerte tal como agua, DMF, o alcohol (tal como metanol, etanol, o isopropanol y análogos).

El compuesto obtenido de acuerdo con el método de la invención puede administrarse a seres humanos por vía oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), local (polvos, ungüentos o gotas). Dicho compuesto

puede administrarse solo o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente aceptables. Obsérvese que los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de mezcla.

- Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un excipiente (o vehículo) convencional tal como citrato de sodio, fosfato dicálcico, o con los componentes siguientes:
- 5 (a) cargas o compatibilizadores, por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (b) aglomerantes, por ejemplo, hidroximetilcelulosa, alginato, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectantes, por ejemplo, glicerina; (d) desintegrantes, por ejemplo, agar, carbonato de calcio, almidón de patata o almidón de mandioca, ácido algínico, algo de silicato compuesto y carbonato de sodio; (e) agentes de disolución
 - 10 lenta, por ejemplo, cera, (f) promotores de absorción, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerina; (h) adsorbentes, por ejemplo, caolín; e (i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol sólido, dodecilsulfato de sodio o mixturas de los mismos. Las formas de dosificación tales como cápsulas, tabletas y píldoras pueden incluir agentes de tamponamiento.
 - 15 Las formas de dosificación sólidas, tales como tabletas, rótulas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos o envolturas tales como recubrimientos entéricos u otros materiales conocidos por los expertos en la técnica. Las mismas pueden incluir agentes opacos. Adicionalmente, compuestos activos o compuestos que forman parte de la composición pueden liberarse lentamente en una parte del canal alimentario. Ejemplos de componentes incrustantes incluyen sustancias polímeras y sustancias ceras. En caso necesario, los compuestos
 - 20 activos pueden combinarse también con uno o más de los excipientes arriba indicados para producir una fórmula de microcápsula.

- Formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o tinturas farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma de dosificación líquida puede incluir diluyentes inertes utilizados convencionalmente en este campo, tales como agua u otros
- 25 disolventes, agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, tales como etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, propilenglicol, 1,3-butanodiol, dimetilformamida y aceite, particularmente aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo o mixturas de estas sustancias.

- 30 Además de los diluyentes inertes, la composición puede incluir también agentes adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y aromas.

Además de los compuestos activos, las suspensiones pueden incluir agentes de suspensión, por ejemplo, isooctadecanol etoxilado, polioxietilen-sorbitol, y sorbato deshidratado, celulosa microcristalina, metanol-aluminio y agar o mixturas de estas sustancias.

- 35 Las composiciones para inyección parenteral pueden incluir soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles fisiológicamente aceptables, con o sin agua, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones de inyección estériles. Portadores, diluyentes, disolventes o excipientes apropiados con o sin agua pueden incluir agua, etanol, polialcohol y mixturas apropiadas de los mismos.

- 40 La forma de dosificación de los compuestos de la invención para administración local puede incluir ungüentos, polvos, pulverizaciones e inhaladores. Los componentes activos se mezclan con vehículos fisiológicamente aceptables y cualesquiera antisépticos, tampones, o propelentes requeridos en caso necesario en condición estéril.

- 45 En la presente invención, el término "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de adición de ácidos inorgánicos o sales de adición de ácidos orgánicos relativamente inocuas del compuesto de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos; alternativamente, pueden prepararse por reacción de los compuestos purificados en una forma de álcali libre con ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados y separación de las sales de las sustancias reaccionantes. Sales representativas incluyen hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, sulfito, acetato, oxalato, pentanoato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tolueno formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, benzoato, metanosulfonato, gluconato, lactobionato y dodecilsulfonato y análogos. Las mismas pueden contener
- 50 cationes basados en metales alcalinos y metales alcalinotérreos, tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y análogos, y cationes de aminas inocuas, aminas cuaternarias, y cationes amínicos que incluyen, pero sin carácter limitante, amina, tetrametil-amina, tetraetil-amina, metil-amina, dimetil-amina, trimetil-amina, tri-etilamina, etilamina y análogos.

- 55 Se ha demostrado por ensayos con animales que los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen un efecto de disminución de la presión sanguínea, y pueden utilizarse para preparación de medicamentos para tratar la presión sanguínea elevada. El efecto para disminución de la presión sanguínea de los compuestos de la invención puede determinarse por métodos convencionales. A continuación se describe un método de evaluación preferido:

Una rata hembra espontáneamente hipertensa (SHR) se anestesia por inyección en la cavidad abdominal con diazepam de 5 mg/kg e hidrocloreuro de ketamina de 50 mg/kg y se fija su lomo. Se inserta un conducto arterial desde la parte izquierda de una arteria femoral a una aorta abdominal inferior, después de lo cual se realiza un tratamiento de fístula estomacal. Después de 20-30 horas para la recuperación postoperatoria, se conecta el conducto arterial a un transductor de presión por un tubo de perfusión de tres vías. Las señales de presión sanguínea por pulso son transformadas en señales biológicas por el transductor de presión, y las presiones sanguíneas sistólicas y las presiones sanguíneas diastólicas por pulso se registran en tiempo real por una computadora. Después de conectar la SHR al sistema de la computadora durante 4-5 horas, se registran las presiones sanguíneas y los intervalos de palpación durante una hora como datos comparativos normales antes de la administración. Después de ello, se administra el medicamento con una dosificación de 30 mg/kg y un volumen de 2 ml/kg a través de la fístula estomacal. Se registran continuamente las presiones sanguíneas durante 6 horas después de la administración para observar el cambio de la presión sanguínea sistólica y la presión sanguínea diastólica.

La presente invención presenta la ventaja siguiente: comparados con los antagonistas de los receptores de Ang II convencionales, los compuestos de la invención tienen una toxicidad baja y eficiencia de conversión alta con un efecto igual de disminución de la presión sanguínea.

La invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos que siguen. Se apreciará que estos ejemplos tienen únicamente por objeto alustrar la invención, pero no limitar el alcance de la invención. Para los métodos experimentales en los ejemplos que siguen, los mismos se realizan en condiciones rutinarias, o de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes, a no ser que se especifique otra cosa. A no ser que se indique otra cosa, las cantidades y porcentajes se expresan en peso.

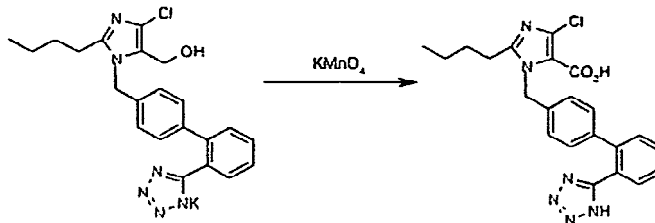
En lo que sigue, los Ejemplos 3-10, dirigidos a la preparación de los compuestos 1-7, que no forman parte de la presente invención, se proporcionan como comparación.

Modo de Realización de la Invención

Los ejemplos que siguen son meramente ilustrativos de la invención y no deben considerarse como limitantes del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico



Se disolvieron 4,57 g de 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil] -5-hidroximetil-imidazol en 10 ml de agua y se enfriaron a -5°C ~ 0°C . Se añadió gota a gota una solución 1,58 g de KMnO_4 en 130 ml de agua a la solución resultante. Después de esto, la mezcla se dejó reaccionar durante 16 horas a 50°C . Se paró la reacción y se filtró la mezcla de reacción. Se añadieron al filtrado 50 ml de NaSO_2O_3 de 1 mol/l. La solución resultante se ajustó a pH 2-3 utilizando ácido clorhídrico diluido y se volvió turbia. La solución se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía flash utilizando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (1:6 en volumen) como la fase móvil, para dar 3,85 g de un sólido blanco con un rendimiento de 89,1%.

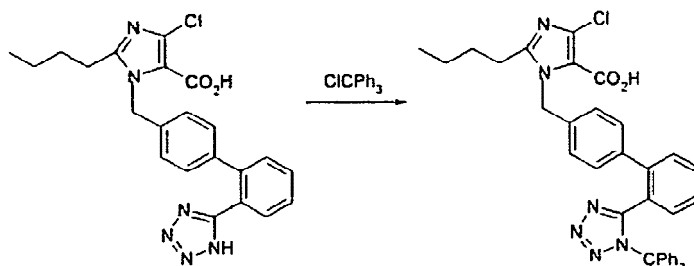
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ H (ppm): 0,801(3H, t, $J=3,6$), 2,5(2H,m, $J=3,5$), 1,49(2H,m, $J=5$), 2,56(2H,t, $J=3,5$), 5,58(2H,s), 6,94-7,08 (4H,m, $J=5$), 7,65-7,50 (2H,m, $J=8,5$)

ESI(-)m/z: 435,1

P.f.: 125,2-128,5 $^\circ\text{C}$

Ejemplo 2

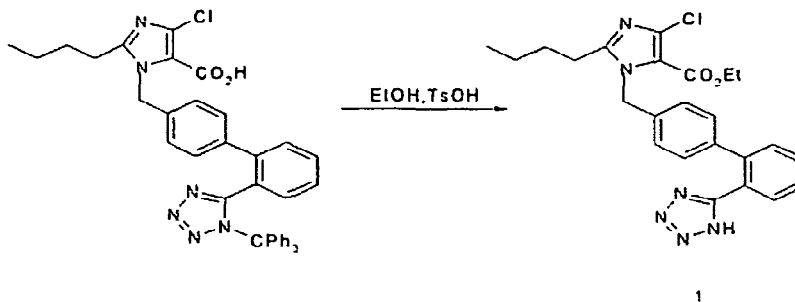
Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico



Se añadieron sucesivamente a un matraz de 100 ml con una sola boca 4,36 g de ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, 15 ml de N,N-dimetilformamida, 1,66 g de carbonato de potasio y 2,78 g de difenilclorometano. La mezcla se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante una noche. Se paró la reacción y se añadieron 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y se lavó una sola vez con salmuera saturada. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 7,5 g de ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico como un aceite amarillo. El producto bruto obtenido de este ejemplo se utilizó como material de referencia en los ejemplos que siguen sin purificación.

Ejemplo 3

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster etílico (compuesto 1)

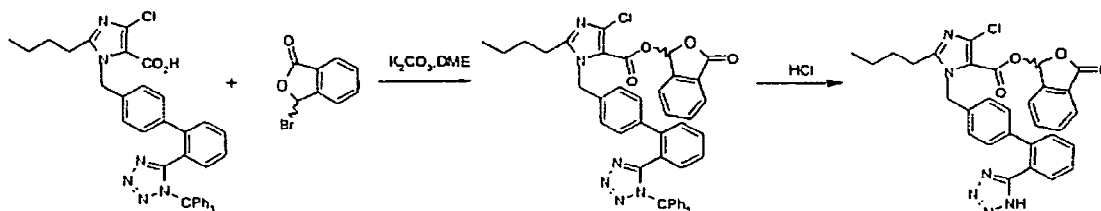


Se añadieron a 678,5 mg del material 15 ml de etanol anhidro y 312 mg de ácido p-toluenosulfónico (TsOH). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 6 horas. Al final de la reacción, se añadieron 30 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 30 ml de éter etílico. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 274 mg de ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster etílico, como un producto aceitoso incoloro con un rendimiento de 59%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ H (ppm): 0,80-0,85(m, 6H, J=13,6), 1,26(m, 2H, J=20,2), 1,38(H,t, J=14,8), 1,58(m, 2H, J=7,5), 2,69 (q, 2H, J=24,5), 5,44(s, 2H), 6,94-7,50 (8H), 8,10(d, 1H, J=6,14) ESI(+)/m/z: 465,1.

Ejemplo 4

Ácido (±)2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 2-[C]-benzofuranonílico (compuesto 2)



Se disolvieron 678,5 mg de material en 8 ml de N,N-dimetilacetamida, y se añadieron después 0,172 g de carbonato de potasio y 263 mg de 7-bromo-2-benzofuranona sucesivamente. La mezcla se dejó reaccionar a 40-45°C durante 4 horas. Al final de la reacción, se añadieron 30 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 25 ml de éter etílico. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 606,4 mg del compuesto intermedio esterificado con un rendimiento de 75%. El compuesto intermedio se disolvió en 15 ml de dioxano y se añadieron 4 ml de HCl 4N. La mezcla se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución resultante se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/éter

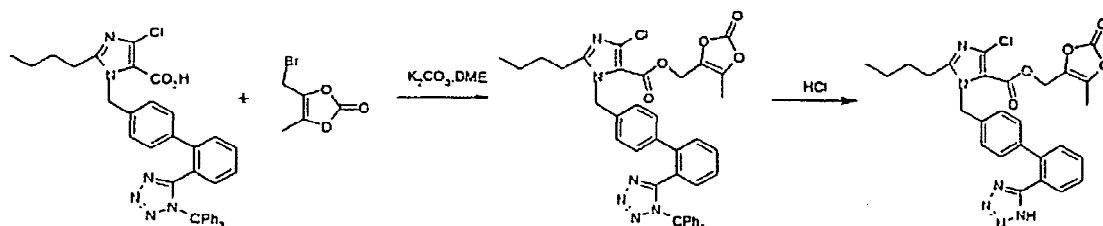
de petróleo = 1/2) para dar 284,7 mg de producto puro, ácido ($\pm$)-2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 2-[C]-benzofuranonílico, con un rendimiento de 67%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ H (ppm): 0,88 (t, 3H, J=21,6), 1,26 (m, 4H, J=29,6), 1,58 (m, 2H, J=30,5), 2,50 (t, 2H, J=15,5), 5,34 (s, 2H), 6,95-7,63 (12H), 8,06 (d, 2H, J=9,1)

5 ESI (+) m/z : 569,5
P.f. : 120,6-124,6°C

Ejemplo 5

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, 2,3-carbonato cíclico (compuesto 3).



3

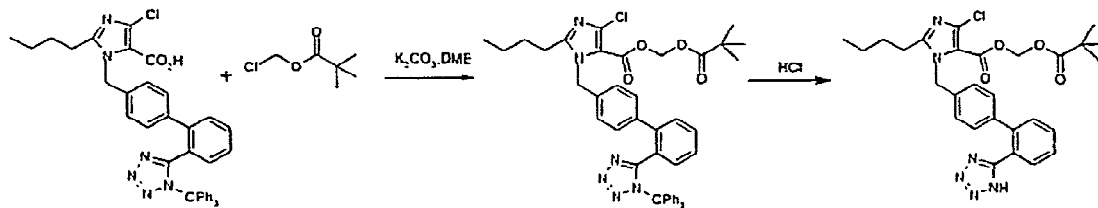
Se disolvieron 616,4 mg de material en 8 ml de N,N-dimetilacetamida y se añadieron luego sucesivamente 0,169 g de carbonato de potasio y 257 mg de 2,3-carbonato de 4-bromometil-5-metilo. La mezcla se dejó reaccionar a 40-45°C durante 4 horas. Al final de la reacción, se añadieron 30 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 25 ml de éter etílico. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 596,8 mg de compuesto intermedio esterificado. El compuesto intermedio se disolvió en 15 ml de dioxano y se añadieron 4 ml de HCl 4N. La mezcla se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución resultante se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo = 1/2) para dar el producto aceitoso incoloro con un rendimiento de 44,2%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ H (ppm): 0,89(t,3H, J=17,5), 1,27(m,2H,J=11,0), 1,41(m,2H, J=9,9), 1,58(t,2H, J=7,5), 2,08(s, 3H), 2,60(t,2H, J=17,5), 5,25(s, 2H), 6,86-7,04(8H), 8,15(d,1H,J=6,64)

ESI (+) m/z: 549,1

Ejemplo 6

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster pivaloiloximetílico (compuesto 4)



4

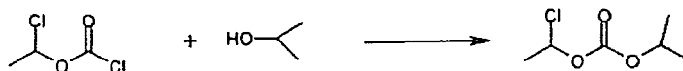
Se añadieron a 407,1 mg de material 5 ml de N,N-dimetilacetamida y 0,124 g de carbonato de potasio. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron luego 0,18 g de pivalato de clorometilo y se agitó durante 30 minutos. La solución de la mezcla se calentó a 45-50°C, y se dejó reaccionar durante 16 horas. Se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1). La sustancia insoluble se separó por filtración, y se añadieron 50 ml de agua para obtener una emulsión blanca. La mezcla resultante se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía flash para dar 0,273 g de compuesto intermedio. Se añadieron 15 ml de dioxano y 5 ml de HCl de 4 mol/l, y la mezcla se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se paró y la solución se ajustó a pH 6-7 utilizando solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se volvió turbia y se extrajo con salmuera saturada, se secó, y se concentró para dar 0,242 g de ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster pivaloiloximetílico aceitoso.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ H (ppm): 0,89(s,12H), 1,21(t,3H,J=16,9), 1,32(m,2H,J=17,5), 1,54 (m,2H, j=8,1), 4,15(s,2H), 5,50(s,2H), 6,82-7,43(8H), 8,17(d,1H,J=6,8)

ESI(-) m/z: 547,6

Ejemplo 7

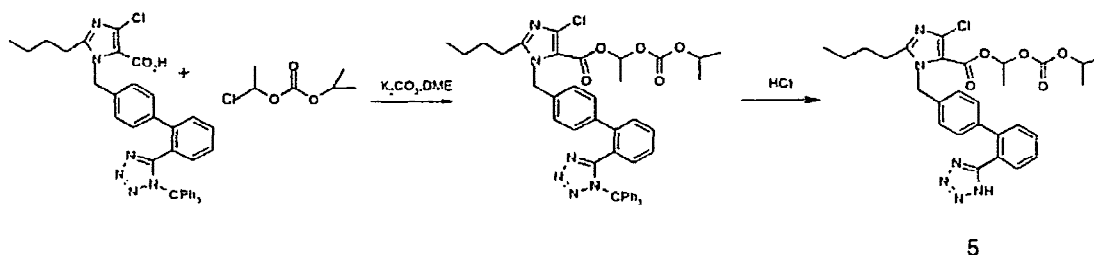
Carbonato de 1-cloroetil-isopropilo



Se añadieron 0,66 g de isopropanol a 1,43 g de cloroformato de 1-cloroetil, y la solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota a la solución una mezcla de 0,84 g de piridina y 10 ml de éter etílico. La solución se dejó reaccionar durante una hora a dicha temperatura, seguido por 4 horas a la temperatura ambiente. La reacción se paró y se filtró la mezcla, y el filtrado se lavó respectivamente con ácido clorhídrico al 10% y agua una sola vez. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 1,461 g de un líquido amarillo claro de carbonato de 1-cloroetil-isopropilo con un rendimiento de 87,7%. El producto bruto se utilizó directamente en la reacción siguiente sin purificación.

10 Ejemplo 8

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]-etílico (compuesto 5)



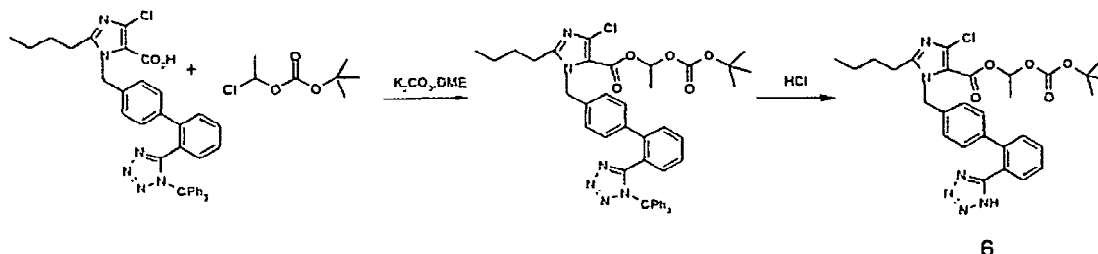
Se añadieron sucesivamente a un matraz de 100 ml con una sola boca, 0,678 g de material, 0,152 g de carbonato de potasio y 5 ml de N,N-dimetilacetamida. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron 0,666 g de carbonato de 1-cloroetil-isopropilo y la mezcla se dejó reaccionar a 45-50°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la solución resultante se filtró, y se añadieron al filtrado 30 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 1,831 g de un aceite, que se utilizó directamente en la reacción siguiente sin purificación.

Se añadieron 10 ml de dioxano y 5 ml de HCl de 4 mol/l, y la mezcla se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se paró la reacción y la solución se ajustó a pH 6-7 utilizando solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se volvió turbia, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó, y se concentró para dar 0,388 g de ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]-etílico.

¹H-NMR (CDCl₃) δ H (ppm): 0,86(t,3H,J=12,4), 1,21(d,6H,J=22,8), 1,32(m,2H,J=38,1), 1,54(m,3H,J=15,7), 1,63(m,2H, J=7,9), 2,26(m,1H,J=16,2), 4,15(q,1H), 5,50(s,2H), 6,82-7,64(8H),8,01(d,1H,J=7,7)
ESI(-)m/z:556,1

Ejemplo 9

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-etílico (compuesto 6)



Se añadieron sucesivamente a un matraz de 100 ml con una sola boca 0,625 g de material, 0,146 g de carbonato de potasio y 5 ml de N,N-dimetilacetamida. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron 0,624 g de carbonato de 1-cloroetil-terc-butilo y la mezcla se dejó reaccionar a 45-50°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la solución resultante se filtró, y se añadieron al filtrado 30 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 1,561 g de un aceite, que se utilizó directamente en la reacción siguiente sin purificación.

Se añadieron 10 ml de dioxano y 5 ml de HCl 4 de mol/l, y la mixtura se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se paró la reacción y la solución se ajustó a pH 6-7 utilizando solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se volvió turbia, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar 0,358 g de ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(terc-butoxicarbonilo)xi]-etilíco.

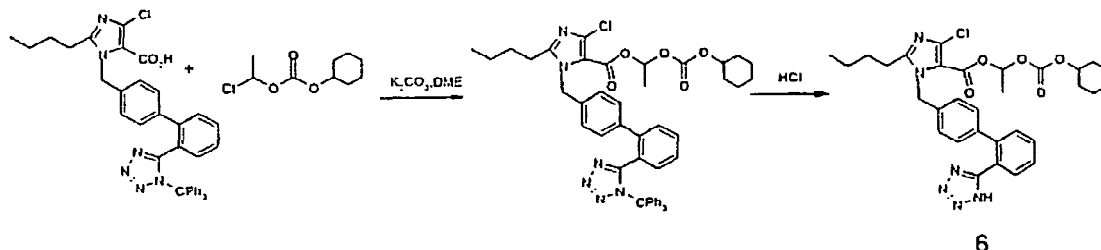
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ H (ppm): 0,87(s,9H,J=14,7), 1,21(t,3H,J=22,5), 1,41(m,2H,J=39,7), 1,59(q,2H,J=15,6), 2,04(q,1H), 2,66(4,2H,J=15,7), 4,15(q,3H, J=21,3), 5,50(s,2H), 6,82-7,64(8H), 8,06(d,1H,J=8,9)

ESI(-):551,3

Mp:60,5-62°C)

Ejemplo 10

Ácido (±)2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(ciclohexiloxi-carbonilo)xi]-etilíco (compuesto 7)



6

Se añadieron sucesivamente a un matraz de 100 ml con una sola boca 0,662 g de material, 0,161 g de carbonato de potasio y 5 ml de N,N-dimetilacetamida. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron 0,584 g de carbonato de 1-cloroetilciclohexilo y la mixtura se dejó reaccionar a 45-50°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la solución resultante, y se añadieron al filtrado 30 ml de agua. La mixtura resultante se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 1,456 g de un aceite, que se utilizó directamente en la reacción siguiente sin purificación.

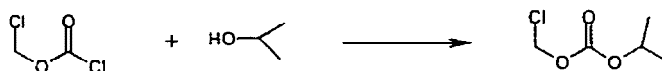
Se añadieron 10 ml de dioxano y 5 ml de HCl de 4 mol/l, para reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se ajustó a pH 6-7 utilizando solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se volvió turbia, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó, y se concentró para dar 0,412 g del producto final.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ H (ppm): 87(t,3H,J=14.1), 1.2-1.6(m,15H), 1.73(m,2H,J=7.5), 2.07(s,1H), 2.69(t,2H,J=13.1), 4.05(q,3H,J=22.0), 5.54(s,2H), 6.80-7.70(8H), 8.08(d,1H,J=8.6)

ESI(-)m/z: 605.7

Ejemplo 11

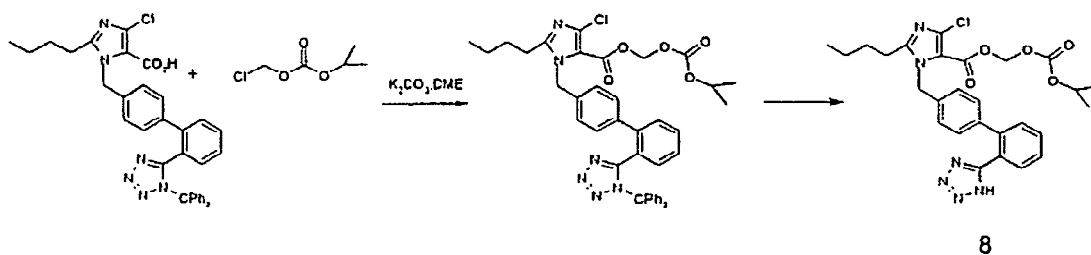
Carbonato de 1-clorometil-isopropilo



Se añadieron 1,32 g de isopropanol a 2,63 g de cloroformiato de clorometilo, se añadieron luego 20 ml de éter etílico y la solución de la mixtura se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de 1,659 g de piridina y 10 ml de éter etílico a la solución, y la mixtura se dejó reaccionar durante una hora a dicha temperatura, después de lo cual se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se paró la reacción, y el filtrado se lavó respectivamente una sola vez con ácido clorhídrico diluido y agua. La fase orgánica se secó y se concentró para dar carbonato de 1-clorometil-isopropilo bruto, que se utilizó directamente en la reacción siguiente sin purificación.

Ejemplo 12

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]-metílico (compuesto 8)



Se añadieron sucesivamente a un matraz de 100 ml con una sola boca 0,523 g de material, 0,124 g de carbonato de potasio, y 5 ml de N,N-dimetilacetamida. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron luego 0,562 g de carbonato de 1-clorometil-isopropilo y la mixtura se dejó reaccionar a 45-50°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la solución de la mixtura, y se añadieron al filtrado 30 ml de agua. La mixtura resultante se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 1,724 g de aceite, que se utilizó directamente en la reacción siguiente sin purificación.

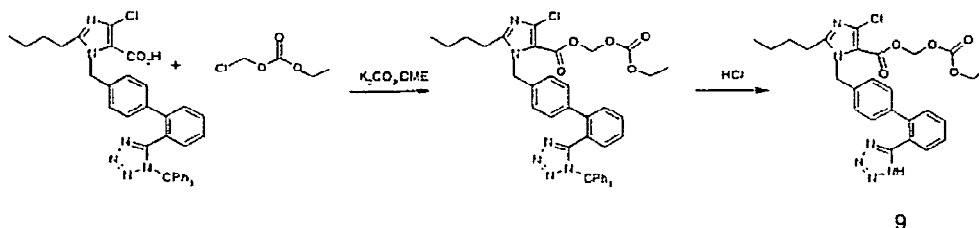
Se añadieron 10 ml de dioxano y 5 ml de HCl de 4 mol/l, y la mixtura resultante se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se paró la reacción y la solución se ajustó a pH 6-7 utilizando solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se volvió turbia, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó, y se concentró para dar 0,436 g de ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(isopropoxycarbonyl)oxi]-metílico.

Adicionalmente, puede utilizarse la condición de reacción siguiente para desproteger el grupo protector. Se añadieron a 1,7 g de producto aceitoso 5 ml de metanol absoluto, y la mixtura se calentó lentamente a reflujo y se agitó durante 8 horas. Cuando desapareció totalmente el sólido insoluble, se interrumpió el calentamiento de la mixtura y se enfrió a 5°C. Precipitó un sólido blanco, que se separó por filtración, y la torta del filtro se lavó con una pequeña cantidad de metanol. El filtrado combinado se concentró a sequedad para dar ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(isopropoxycarbonyl)oxi]-metílico con un rendimiento de 70%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ H (ppm): 0,89(t,3H,J=14,6), 1,24(d,6H,J=6,3), 37(m,2H,J=22,1), 1,69(m,2H,J=30,5), 2,64(t,2H,J=15,5), 4,81(m,1H,J=12,4), 5,54(s,2H), 5,86(s,2H), 6,95-7,64(8H), 8,08(d,1H,J=7,42)
ESI(+): m/z: 552,7
P.f.: 134,5-136°C

Ejemplo 13

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(etoxicarbonil)oxi]-metílico (compuesto 9)



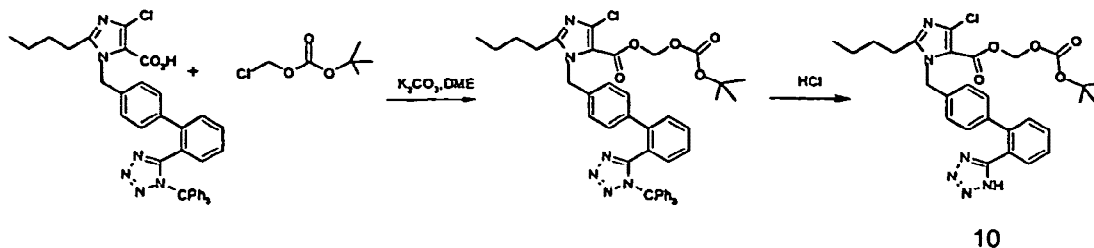
Se añadieron sucesivamente a un matraz de 100 ml con una sola boca 0,698 g de material, 0,162 g de carbonato de potasio, y 5 ml de N,N-dimetilacetamida. Se agitó la solución a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron luego 0,702 g de carbonato de clorometil-etilo y la mixtura se dejó reaccionar a 45-50°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la solución de la mixtura, y se añadieron al filtrado 30 ml de agua. La mixtura resultante se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y se concentró para dar 1,854 g de aceite, que se utilizó directamente en la reacción siguiente sin purificación.

Se añadieron 10 ml de dioxano y 5 ml de HCl de 4 mol/l, y la mixtura resultante se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se paró la reacción y se ajustó la solución a pH 6-7 utilizando solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se volvió turbia y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó, y se concentró para dar 0,420 g de ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(etoxicarbonil)oxi]-metílico.

¹H-NMR (CDCl₃) δ H (ppm) 0,92(t,3H,J=17,5), 1,23(t,3H,J=14,0), 1,37(m,2H,J=34,2), 1,73(m,2H,J=30,8), 2,69(t,2H,J=15,5), 4,13(q,2H,J=15,7), 5,58(s,2H), 5,89(s,2H), 6,99-7,61(8H), 8,16(d,1H,J=6,1)
ESI(-): 539,1
P.f.: 164,5-160°C

Ejemplo 14

Ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-metílico (compuesto 10)



10

- Se añadieron sucesivamente a un matraz de 100 ml con una sola boca 0,629 g de material, 0,141 g de carbonato de potasio, y 5 ml de N,N-dimetilacetamida. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron luego 0,625 g de carbonato de clorometil-terc-butilo, y la mixtura se dejó reaccionar a 45-50°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la solución de la mixtura, y se añadieron al filtrado 30 ml de agua. La mixtura resultante se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 1,732 g de un aceite que se utilizó directamente en la reacción siguiente sin purificación.
- Se añadieron 10 ml de dioxano y 5 ml de HCl de 4 mol/l, y la mixtura resultante se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se paró la reacción y la solución se ajustó a pH 6-7 utilizando solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se volvió turbia y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó, y se concentró para dar 0,349 g de ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-metílico.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ H (ppm): 0,92(t,3H,J=17,1), 1,25(s,9H), 1,37(m,2H,J=32,0), 1,74 (m,2H,J=29,3), 2,69 (t,2H,J=14,9), 4,13(q,2H,J=15,5), 5,58(s,2H), 5,88(s,2H), 6,95-7,60(8H), 8,17(d,1H,J=6,20)
ESI(-):565,5

Ejemplo de Test 1

Efecto de reducción de la presión sanguínea

- Se anestesia Una rata hembra espontáneamente hipertensa (SHR) por inyección en la cavidad abdominal con diazepam de 5 mg/kg e hidrocloreuro de ketamina de 50 mg/kg y se fija su lomo. Se inserta un conducto arterial desde la izquierda de una arteria femoral a una aorta abdominal inferior, y se realiza luego un tratamiento de fístula estomacal. Después de 20-30 horas para recuperación postoperatoria, se conecta el conducto arterial a un transductor de presión por un tubo de perfusión de 3 vías. Las señales de presión sanguínea por pulso se transforman en señales biológicas por el transductor de presión, y las presiones sanguíneas sistólicas así como las presiones sanguíneas diastólicas por pulso se registran en tiempo real por una computadora. Cuando la SHR se conecta al sistema de la computadora durante 4-5 horas, se registran las presiones sanguíneas y los intervalos de palpitación durante una hora como datos comparativos normales antes de la administración. Después de ello, se administra a la rata una dosis de 30 mg/kg y un volumen de 2 ml/kg a través de la fístula estomacal. Las presiones sanguíneas durante 6 horas después de la administración se registran continuamente para observar los cambios de presión sanguínea sistólica y presión sanguínea diastólica.

Los resultados de la evaluación de la farmacodinámica animal de los compuestos de los ejemplos 12, 13 y 14 de acuerdo con la presente invención y de los compuestos de los Ejemplos Comparativos 3-6 y 8-10 se presentan en la tabla siguiente:

Compuestos	Antes de la administración (mmHg)	Después de la administración (mmHg)
Compuesto 1	166/112	159/103
Compuesto 2	167/123	155/105
Compuesto 3	168/114	158/102
Compuesto 4	166/110	159/102
Compuesto 5	166/112	157/101
Compuesto 6	169/117	159/103
Compuesto 7	168/115	157/103
Compuesto 8	167/114	156/101

Compuesto 9	170/118	159/104
Compuesto 10	168/113	158/103

Ejemplo de Test 2

Eficiencia de conversión por metabolismo activo

- 5 Se administra a las ratas SD por vía oral una dosis de 20 mg/kg mediante infusión intragástrica. Se recogen muestra de sangre de una órbita al cabo de 3 horas desde la administración. Las muestras de sangre se dejan gotear libremente en tubos de centrifuga. La cantidad de la muestra de sangre es 0,3-0,5 ml, y se centrifuga el plasma sanguíneo. Después de pretratamiento de la muestra, se analiza la sangre utilizando el método HPLC para obtener la cantidad de EXP3174 en el plasma sanguíneo. Basándose en la ratio molar de la cantidad de EXP3174 y la cantidad de dosis de administración, puede calcularse una ratio de los compuestos experimentales que se convierten en el metabolito activo in vivo.

El resultado es como sigue:

Compuesto	Ratio de conversión por metabolismo
HN-65021	1,5%
Compuesto 8	4,47%
Compuesto 9	4,64%

Ejemplo de Test 3

Evaluación de la toxicidad

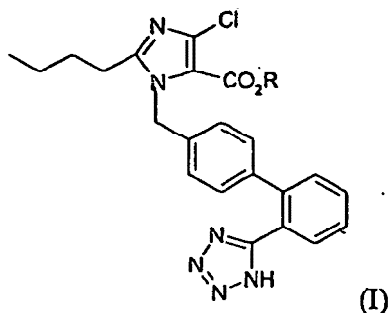
- 15 20 ratones Kunming con un peso de 18,22 g se dividen aleatoriamente en dos grupos, comprendiendo cada grupo 10 individuos con dos mitades idénticas de machos y hembras. Los ratones se mantienen en ayunas durante 6 horas, después de lo cual se administran a los dos grupos de ratones los compuestos de la presente invención por infusión intragástrica en la cantidad de 10 g/kg, 5 g/kg, y 2 g/kg. El volumen de administración es 0,8 ml/20 g, y el disolvente es CMC-Na al 0,5%. Se observa y se acumula el número de animales muertos durante 14 días después de la administración (una sola administración) para calcular el valor LD50, Los datos comparados son como sigue:

Compuesto	LD50
losartán-potasio	2g/kg
HN-65021	5-8 g/kg
Compuesto 8	>10 g/kg
Compuesto 9	>10 g/kg
Compuesto 10	>10 g/kg

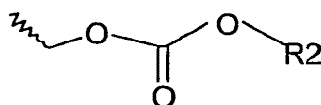
Comparados con los antagonistas convencionales del receptores de Ang II, los compuestos de la invención presentan una toxicidad baja y alta eficiencia de conversión con un efecto igual de disminución de la presión sanguínea.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o sus sales o sorbatos farmacéuticamente aceptables,



en donde R es



en donde R2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

2. El compuesto, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R2 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

3. El compuesto, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los compuestos se seleccionan del grupo siguiente constituido por

ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(isopropoxycarbonil)oxi]-metílico;

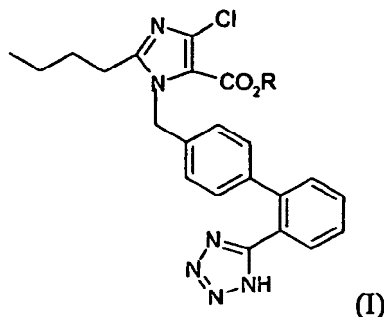
ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(etoxycarbonil)oxi]-metílico; y

ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico, éster 1-[(terc-butoxycarbonil)oxi]-metílico.

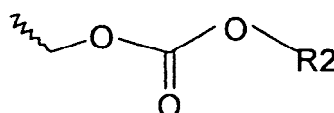
4. El uso del compuesto, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en la preparación de fármacos antihipertensivos.

5. Una composición farmacéutica que comprende 0,05-50 mg del compuesto o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, y vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

6. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula I:

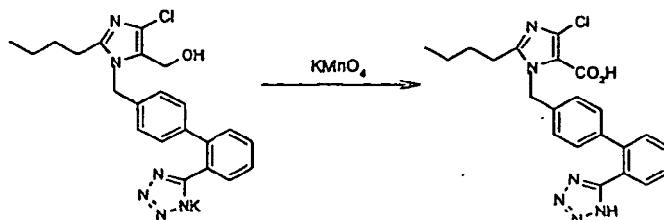


en donde R es



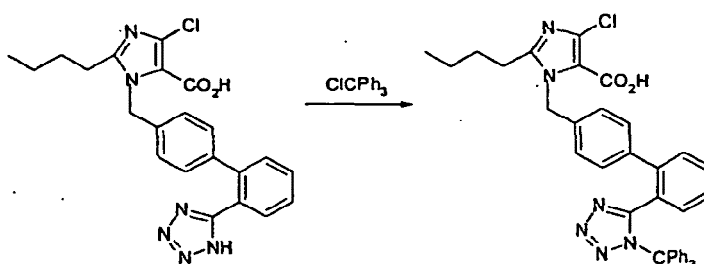
en donde R2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; comprendiendo dicho proceso los pasos de:

(a). se oxida losartán-potasio a ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico:



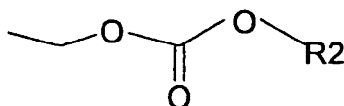
5

(b). el producto de oxidación obtenido del paso (a) se hace reaccionar con trifenilclorometano para dar ácido 2-butil-4-cloro-1-[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)1,1'-bifenil-metil]imidazol-5-carboxílico;

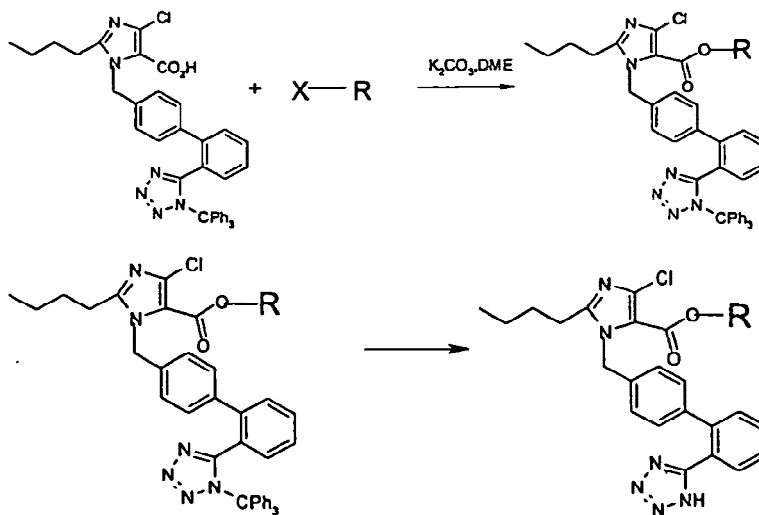


10

(c). el producto obtenido del paso (b) se hace reaccionar con los compuestos de fórmula X-R para dar los compuestos intermedios esterificados en condición alcalina; después de ello, el tritilo se desprotege para obtener el compuesto de fórmula I en la cual X es halógeno, y R representa:



en donde R2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado,



15