

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 945**

51 Int. Cl.:

C07D 333/40 (2006.01)

C07D 333/34 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2006 E 06726734 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 1869009**

54 Título: **Nuevos agonistas bicíclicos de angiotensina II**

30 Prioridad:

12.04.2005 US 670249 P

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

16.09.2016

73 Titular/es:

**VICORE PHARMA AB (100.0%)
Haraldsgatan 5
413 14 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**ALTERMAN, MATHIAS;
HALLBERG, ANDERS y
SUBBAIAH, MURUGAIAH ANDAPPAN
MURUGAIAH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 582 945 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 bicíclicos de angiotensina II

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos farmacéuticamente útiles, en particular compuestos que son agonistas de angiotensina II (AngII), más particularmente agonistas del receptor de tipo 2 de AngII (en lo sucesivo en el presente documento receptor de AT2), y especialmente agonistas que se unen selectivamente a ese receptor. La invención también se refiere al uso de tales compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, y a rutas de síntesis para su producción.

Antecedentes y técnica anterior

15 La hormona endógena AngII es un octapéptido lineal (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸), y es el componente activo del sistema de renina-angiotensina (RAS). Se produce mediante el procesamiento secuencial de la prohormona angiotensinógeno por renina y enzima convertidora de angiotensina (ACE).

20 El sistema renina-angiotensina (RAS) desempeña un papel importante en la regulación de la presión sanguínea, los fluidos corporales y la homeostasis de electrolitos. AngII ejerce estas acciones fisiológicas en numerosos órganos incluyendo los riñones, las glándulas adrenales, el corazón, los vasos sanguíneos, el cerebro, el tracto gastrointestinal y los órganos reproductores (de Gasparo *et al.*, Pharmacol Rev. (2000) 52, 415-472).

25 Se han identificado dos clases principales de receptores de AngII, y se denominan receptor de tipo 1 (en lo sucesivo en el presente documento receptor de AT1) y receptor de AT2. El receptor de AT1 se expresa en la mayoría de los órganos, y se cree que es responsable de la mayoría de los efectos biológicos de AngII. El receptor de AT2 es más frecuente que el receptor de AT1 en tejidos fetales, ovarios adultos, médula adrenal y páncreas. Se informa una distribución igual en el cerebro y el útero (Ardaillou, J. Am. Soc. Nephrol., 10, S30-39 (1999)).

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

35 También se ha mostrado que el receptor de AT2 está implicado en apoptosis e inhibición de la proliferación celular (véase de Gasparo *et al.*, citado anteriormente). Además, parece desempeñar un papel en el control de la presión sanguínea. Por ejemplo, se ha mostrado que en ratones transgénicos que carecen de receptores de AT2 su presión sanguínea se elevó. Además, se ha concluido que el receptor de AT2 está implicado en la conducta exploratoria, sensibilidad al dolor y termorregulación.

40 También se ha mostrado que la expresión de los receptores de AT2 aumenta durante circunstancias patológicas, tales como lesión vascular, curación de heridas e insuficiencia cardíaca (véase de Gasparo *et al.*, citado anteriormente).

Los efectos farmacológicos esperados de agonismo del receptor de AT2 se describen en términos generales en de Gasparo *et al.*, citado anteriormente.

45 Más recientemente, se ha mostrado que los agonistas del receptor de AT2 son de utilidad potencial en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos del tracto alimentario, tales como dispepsia y síndrome del intestino irritable, así como en insuficiencia orgánica múltiple (véase el documento de solicitud de patente internacional WO 99/43339).

50 Se han desvelado antagonistas de AngII (que se unen a los receptores de AT1 y/o AT2), entre otros, en los documentos de solicitud internacional WO 93/04045, WO 93/04046, WO 94/11379 y WO 94/28896, los documentos de patente de Estados Unidos con números 5.312.820 y 5.512.681, y los documentos de solicitud 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). No se contempla el uso de los compuestos que se desvelan en estos documentos como agonistas de AngII, y en particular del receptor de AT2.

55 El documento de patente de Estados Unidos con número 5.444.067 desvela compuestos que comprenden un grupo imidazolilo unido, a través de un puente de metileno, a un resto de feniltiofeno, como agonistas de AngII. El anillo de fenilo del resto de feniltiofeno de estas moléculas está 1,4-disustituido con el grupo tiofeno e imidazolilo (que se une a través de un puente de metileno).

60 Más recientemente, los documentos de solicitud de patente internacional WO 02/96083, WO 03/064414, WO 2004/085420, WO 2004/046128, WO 2004/046141 y WO 2004/046137 han desvelado diversos compuestos multicíclicos como agonistas de AngII y en particular como agonistas selectivos del receptor de AT2. En los compuestos que se desvelan en estos documentos, el anillo de arilo central está disustituido en la configuración 1,4 (para). Ninguno de estos documentos menciona o sugiere compuestos en los que dicho grupo arilo esté disustituido en la configuración 1,3 (meta).

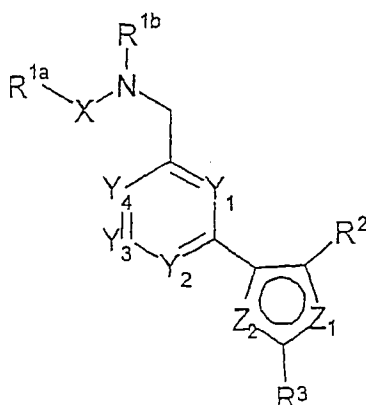
El documento de solicitud de patente Internacional n.º WO 02/072569 desvela compuestos de p-tienilbencilamida como agonistas del receptor de angiotensina.

El documento de solicitud de patente Europea n.º EP98100595.2 (publicado como EP 0 855 392) desvela compuestos de heterociclo basado en bifenilo y su uso en medicina.

Los presentes inventores han descubierto que tales compuestos son agonistas del receptor de AT2 eficaces y/o selectivos y por lo tanto se espera que encuentren utilidad, entre otras, en las afecciones mencionadas anteriormente.

10 Divulgación de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



en la que

X representa -O-, -C(O)- o -S(O)₂-;

R^{1a} y R^{1b} representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, Ar¹, Het¹, alquil C₁₋₃-Ar², alquil C₁₋₃-Het², alcoxi C₁₋₃-Ar³ o alcoxi C₁₋₃-Het³; o, en el caso en el que X representa -C(O)-, R^{1a} también puede representar alcoxi C₁₋₆, -O-Ar⁴, -C(O)-alcoxi C₁₋₆, -C(O)-O-Ar⁵ o -C(O)-O-Het⁴;

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente un grupo arilo C₆₋₁₀, grupo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halo, nitro, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente terminado en -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(R¹²ⁱ)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(R¹²ⁿ)R^{12p};

Het¹, Het², Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un grupo heterocíclico de cuatro a doce miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo heterocíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halo, nitro, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente terminado en -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(R¹²ⁱ)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(R¹²ⁿ)R^{12p};

R^{11a} a R^{11d} representan independientemente, en cada ocasión cuando se usan en el presente documento, alquilo C₁₋₆;

R^{12a} a R^{12p} representan independientemente, en cada ocasión cuando se usan en el presente documento, H o alquilo C₁₋₆;

n representa 0, 1 o 2;

Y₁, Z₁ Y₃ e Y₄ representan independientemente -CH- o -CF-;

Z₁ representa -CH-, -O-, -S-, -N- o -CH=CH-;

Z₂ representa -CH-, -O-, -S- o -N-;

con la condición de que:

(a) Z₁ y Z₂ no son iguales;

(b) cuando Z₁ representa -CH=CH-, entonces Z₂ solo puede representar -CH- o -N-; y

(c) a diferencia del caso específico en el que Z₁ representa -CH=CH-, y Z₂ representa -CH-, cuando uno de Z₁ y Z₂ representa -CH-, entonces el otro representa -O- o -S-;

R² representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁴, -S(O)₂N(H)S(O)₂R⁴, -C(O)N(H)S(O)₂R⁴, o, cuando Z₁ representa -CH=CH-, R² puede representar -N(H)S(O)₂N(H)C(O)R⁵ o -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R⁵;

R³ representa alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o di-alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₄;

R⁴ 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

R⁵ representa alquilo C₁₋₆,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
compuestos y sales que se denominan conjuntamente en lo sucesivo en el presente documento "los compuestos de la invención".

5 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Tales sales se pueden formar mediante medios convencionales, por ejemplo por reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes que un ácido o base apropiado, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de retirada de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas convencionales (por ejemplo, al vacío o por liofilización). Las sales también se pueden preparar por intercambio de un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo usando una resina de intercambio iónico adecuada.

15 A menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilo, y las partes alquilo de los grupos alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquil-arilo, alquil-heterocíclico, alcoxi-arilo y alcoxi-heterocíclico, como se definen en el presente documento, pueden ser de cadena lineal o, cuando exista un número suficiente (es decir, un mínimo de dos o tres, según sea apropiado) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificadas, y/o cíclicos. Además, cuando exista un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, tales grupos también pueden ser parcialmente cíclicos. Tales grupos alquilo, y las partes alquilo de los grupos alcoxi, alcoxialquilo, 20 alcoxialcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquil-arilo, alquil-heterocíclico, alcoxi-arilo y alcoxi-heterocíclico pueden estar saturados o, cuando exista un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, estar insaturados. A menos que se especifique otra cosa, tales grupos también pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halo, especialmente flúor.

25 Para evitar cualquier duda, los grupos alcoxi, alcoxialcoxi y ariloxi (por ejemplo -O-Ar⁴) están unidos al resto de la molécula a través del/de un átomo de oxígeno de ese grupo, los grupos alquilamino están unidos al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno de la parte amino de ese grupo, los grupos alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, alquil-arilo y alquil-heterocíclico están unidos al resto de la molécula a través de la parte alquilo de ese grupo, y los grupos alcoxi-arilo y alcoxi-heterocíclico están unidos al resto de la molécula a través de la parte alquilo de la parte 30 alcoxi de ese grupo.

El término "halo", cuando se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

35 Para evitar cualquier duda, en los casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes de un compuesto de la invención (por ejemplo R^{1a} y R^{1b}) pueda ser la misma, las identidades reales de los respectivos sustituyentes no son interdependientes de ningún modo. Por ejemplo, en la situación en la que R^{1a} y R^{1b} representen ambos grupos alquilo C₁₋₆, los dos grupos alquilo en cuestión pueden ser iguales o diferentes. De forma análoga, cuando los grupos arilo y heterocíclico están sustituidos con más de un sustituyente como se define en el presente documento, no se ha de considerar que las identidades de los sustituyentes individuales son interdependientes.

40 Algunos grupos arilo C₆₋₁₀ incluyen fenilo, naftilo y similares (preferentemente fenilo). Los sustituyentes opcionales preferentes en los grupos aromáticos incluyen grupos halo, -OH, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo C₁₋₃) y, más particularmente, grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo C₁₋₃) (tales como metilo).

45 Algunos grupos Het (Het¹, Het², Het³ y Het⁴) que se pueden mencionar incluyen los que contienen de 1 a 4 heteroátomos (seleccionados entre el grupo de 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 ser de carácter totalmente saturado, completamente aromático, parcialmente aromático y/o bicíclico. Algunos grupos heterocíclicos que se pueden mencionar incluyen benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, 50 benzoimidazolilo, benzomorfolinilo, benzotiofenilo, cromanilo, cinolinilo, dioxanilo, furanilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiofenilo, tiocromanilo, triazolilo, tetrazolilo y similares. Algunos valores de Het¹ que se pueden mencionar incluyen furanilo, piridinilo, tiazolilo y, más particularmente, tiofenilo (por ejemplo 2-tiofenilo). Algunos valores de Het² que se pueden mencionar incluyen furanilo, 55 tiofenilo, tiazolilo y, más particularmente, piridinilo (por ejemplo 3-piridinilo). Algunos valores de Het³ y Het⁴ que se pueden mencionar incluyen piridinilo.

60 Los sustituyentes en los grupos Het (Het¹, Het², Het³ y Het⁴) se pueden ubicar, cuando sea apropiado, 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 del sistema de anillos incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo, o un átomo de cualquier anillo carbocíclico condensado que pueda estar presente como parte del sistema de anillos. Los grupos Het (Het¹, Het², Het³ y Het⁴) también pueden estar en la forma oxidada de N o S.

65 Los sistemas de anillos preferentes que comprenden los sustituyentes Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ incluyen grupos fenilo. Para evitar cualquier duda, los sistemas de anillos de los compuestos de fórmula I que comprenden los grupos Z₁ y Z₂, son

de naturaleza aromática. En algunos casos, por ejemplo en los casos en los que uno de Z_1 y Z_2 representa -N-, el experto en la materia entenderá que se debe unir necesariamente un átomo de H adicional a ese átomo de N, con el fin de asegurar que se respeten las reglas de valencia. Los sistemas de anillos preferentes que comprenden Z_1 y Z_2 incluyen grupos oxazol, grupos tiazol, grupos piridinilo, grupos furanilo y, más particularmente, grupos tiofenilo y grupos fenilo.

Los compuestos de la invención pueden exhibir tautomería. Todas las formas tautoméricas y las mezclas de las mismas se incluyen dentro del alcance de la invención.

- 10 Los compuestos de la invención también contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden exhibir diastereoisomería y/o isomería óptica. Los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar por separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar por
- 15 reacción de materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no provoquen racemización o epimerización, o por derivatización, por ejemplo con un ácido homoquiral seguido de separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros se incluyen dentro del alcance de la invención.

- 20 Los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

X representa -C(O)- o -S(O)₂-;

R^{1a} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₅ (tal como metilo, butilo (por ejemplo *n*-butilo) o alquilo cíclico C₃₋₅ (por ejemplo ciclopropilo)); Ar^1 (por ejemplo fenilo); Het^1 (tal como tiofenilo (por ejemplo 2-tiofenilo)); o, en el caso en el

que X representa -C(O)-, alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo etoxi) o -C(O)-alcoxi C₁₋₃ (por ejemplo -C(O)-etoxi); R^{1b} representa alquilo C₁₋₄ (por ejemplo C₁₋₃) (tal como metilo o etilo), grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; Ar^1 , tal como fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo en la posición

4) con uno o más (por ejemplo uno) grupos alquilo C₁₋₃ (por ejemplo metilo o etilo); alquil C₁₋₂- Ar^2 , tal como

-CH₂- Ar^2 ; o alquil C₁₋₂- Het^2 , tal como -CH₂- Het^2 ;

Ar^2 representa fenilo sin sustituir;

Het^2 representa un grupo piridinilo (por ejemplo 3-piridinilo);

Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 representan todos -CH-;

Z_1 representa -CH=CH- o, más preferentemente, -S-;

Z_2 representa -CH-;

R^2 representa -S(O)₂N(H)C(O) R^4 ;

R^3 representa alquilo C₁₋₄, tal como *n*-butilo o, particularmente, *iso*-butilo;

R^4 representa alquilo C₁₋₄ tal como *n*-butilo, preferentemente alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₃ tal como *n*-butoximetilo o, más preferentemente, alcoxi C₁₋₄ tal como *iso*-butoxi y especialmente, *n*-butoxi.

- 40 Cuando X representa -S(O)₂-, los valores preferentes de R^{1a} incluyen Het^1 .

Cuando R^2 representa -S(O)₂N(H)C(O) R^4 , -S(O)₂N(H)S(O)₂ R^4 o -C(O)N(H)S(O)₂ R^4 , los valores preferentes de R^4 incluyen *n*-butoximetilo, *iso*-butoxi y especialmente, *n*-butoxi.

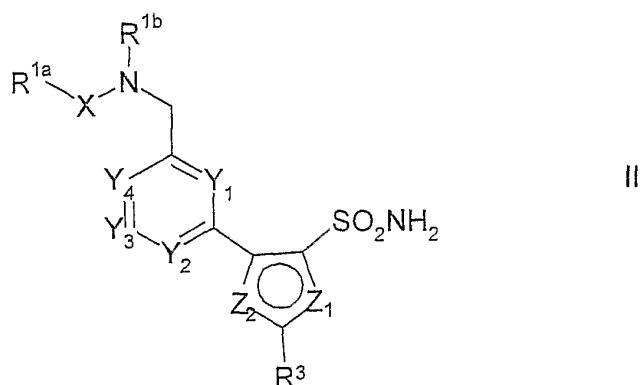
- 45 Compuestos más preferentes de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos descritos posteriormente en el presente documento.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo como se describe posteriormente en el presente documento.

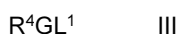
- 50 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, proceso que comprende:

(i) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa -S(O)₂N(H)C(O) R^4 o -S(O)₂N(H)S(O)₂ R^4 , y R^4 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, la reacción de un compuesto de fórmula II,

- 55

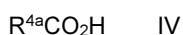


en la que R^{1a} , R^{1b} , X, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula III,



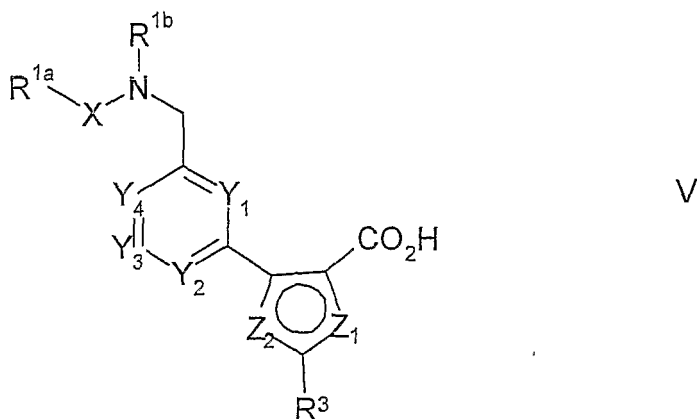
en la que G representa $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$ (según sea apropiado), L^1 representa un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo cloro o bromo) y R^4 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo a aproximadamente la temperatura ambiente o superior (por ejemplo hasta 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 sódico, carbonato sódico, o las mezclas de las mismas) y un disolvente apropiado (por ejemplo piridina, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, trietilamina, agua, o las mezclas de los mismos). Los sistemas de base/disolvente preferentes para los compuestos de fórmula III en la que G es $-C(O)-$ incluyen pirrolidinopiridina/piridina, pirrolidinopiridina/trietilamina, dimetilaminopiridina/piridina, dimetilaminopiridina/trietilamina, carbonato sódico/diclorometano/agua o pirrolidinopiridina/trietilamina/diclorometano. Los sistemas de base/disolvente preferentes para los compuestos de fórmula III en la que G es $-S(O)_2-$ incluyen NaOH/THF;

(ii) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , el acoplamiento de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula IV,

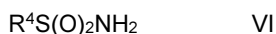


en la que R^{4a} representa alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo en condiciones similares a las descritas en la etapa de proceso (i) anterior, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo 1,1'-carbonil-diimidazol, *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida, carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio o tetrafluorocarbonato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), una base adecuada (como se ha mencionado en la etapa de proceso (i) anterior) y un disolvente apropiado (como se ha mencionado en la etapa de proceso (i) anterior);

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

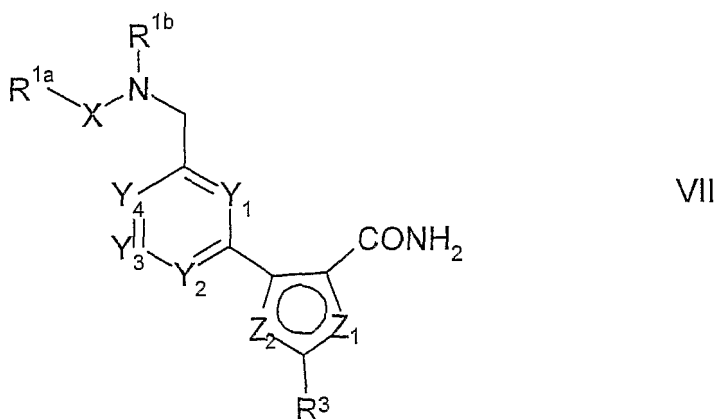


en la que R^{1a} , R^{1b} , X , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula VI,



en la que R^4 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (tal como los descritos anteriormente en el presente documento en la etapa de proceso (ii)), y en condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente en el presente documento para la preparación de los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (es decir, la etapa de proceso (ii));

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

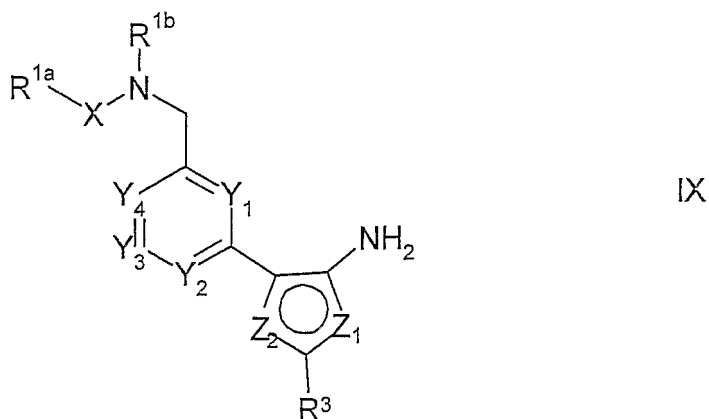


en la que R^{1a} , R^{1b} , X , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula VIII,

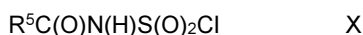


en la que R^4 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo a aproximadamente 50 °C en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidruro sódico) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo THF);

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

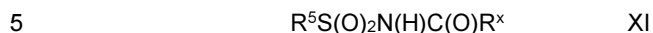


en la que R^{1a} , R^{1b} , X , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula X,



en la que R^5 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo a o aproximadamente la temperatura ambiente en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidróxido sódico o trietilamina) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo benceno o diclorometano);

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



en la que R^x representa un grupo saliente adecuado, tal como un grupo halo (por ejemplo cloro o bromo) o alcoxi (por ejemplo $-O$ -alquilo C_{1-2}) y R^5 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo a o aproximadamente la temperatura ambiente en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo diclorometano). Alternativamente, R^2 puede representar $-OH$, en cuyo caso la reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en condiciones tales como las descritas anteriormente en el presente documento con respecto al proceso (ii) anterior;

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



en la que R^5 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo a o aproximadamente la temperatura ambiente en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo diclorometano);

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



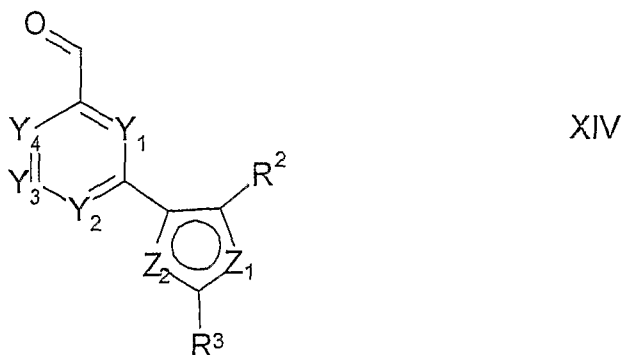
en la que R^{4b} es alquilo C_{1-6} , por ejemplo a o aproximadamente la temperatura ambiente en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo acetona o acetonitrilo);

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



en la que R^{4c} y R^{4d} representan independientemente alquilo C_{1-6} , por ejemplo a o aproximadamente la temperatura ambiente (por ejemplo entre 70°C y 100°C) en presencia de un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo tolueno); o

(x) para los compuestos de fórmula I en la que X representa $-O-$, la aminación reductora de un compuesto de fórmula XIV,



en la que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el presente documento, en presencia de un compuesto de fórmula XV,

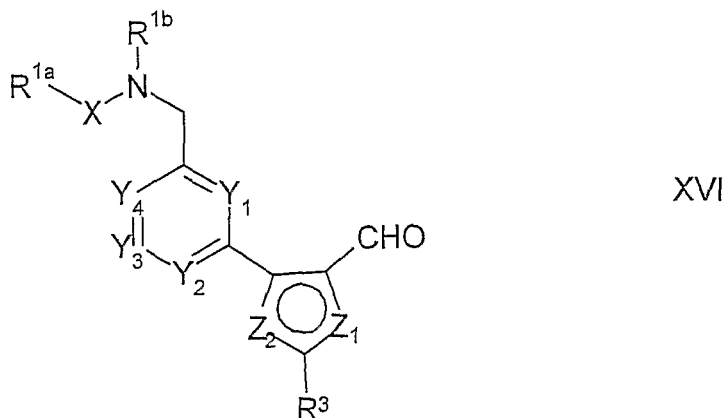


en la que R^{1a} y R^{1b} son como se han definido anteriormente en el presente documento en condiciones convencionales (por ejemplo en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo metanol, etanol,

diclorometano, dicloroetano, tetrahydrofurano o dioxano), y, posteriormente, un agente reductor apropiado (por ejemplo borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$). El experto en la materia entenderá que esta aminación reductora se puede llevar a cabo en un solo paso (así como secuencialmente), usando un agente reductor quimioselectivo, tal como los dos últimos agentes reductores descritos anteriormente.

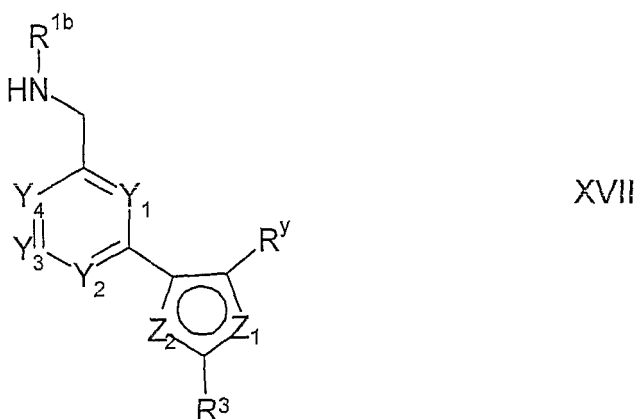
5

Los compuestos de fórmula V se pueden preparar por oxidación de un compuesto de fórmula XVI,



10 en la que R^{1a} , R^{1b} , X, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones de oxidación convencionales en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como permanganato potásico u óxido de cromo (VI).

15 Los compuestos de fórmulas II, VII, IX y XVI en las que X representa $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$ se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XVII,



20 en la que R^Y representa $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ (en el caso de un compuesto de fórmula II), $-\text{CONH}_2$ (en el caso de un compuesto de fórmula VII), $-\text{NH}_2$ (en el caso de un compuesto de fórmula IX), o $-\text{CHO}$ (en el caso de un compuesto de fórmula XVI), y R^{1b} , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XVIII,



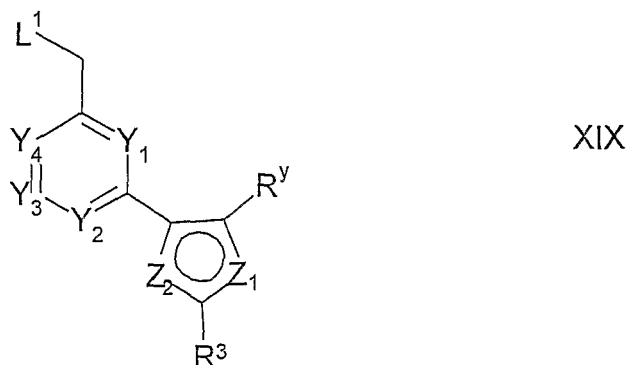
25

en la que X^a representa $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$ y R^{1a} y L^1 son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo a o aproximadamente la temperatura ambiente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, pirrolidinopiridina, diisopropiletilamina o las mezclas de las mismas) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetrahydrofurano, dioxano o dimetilformamida). Alternativamente, los compuestos de fórmulas II, VII, IX y XVI en las que R^{1a} representa H y X representa $-\text{C}(\text{O})-$ se pueden preparar de esta forma por reacción de un compuesto de fórmula XVII con formiato de amonio, por ejemplo a aproximadamente la temperatura ambiente (por ejemplo entre 80 y 120 °C) en presencia de un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo acetonitrilo, dioxano, dimetilformamida, etilenglicol dimetil éter, 1-metil-2-pirrolidinona o dimetilsulfóxido). Preferentemente, los compuestos de fórmula XVII se protegen en la posición de R^Y antes de llevar a cabo la reacción con el compuesto de fórmula XVIII o formiato de amonio. Algunos grupos protectores adecuados para diferentes valores de R^Y se describen posteriormente en el presente documento. Si se emplea una versión protegida de un compuesto de fórmula XVII, esta reacción puede ir seguida de desprotección del grupo de R^Y en condiciones convencionales, por ejemplo como se describe posteriormente en el presente documento.

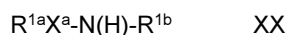
30

35

Los compuestos de fórmulas II, VII, IX o VI en las que X representa -C(O)- o -S(O)₂- también se pueden preparar alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula XIX,

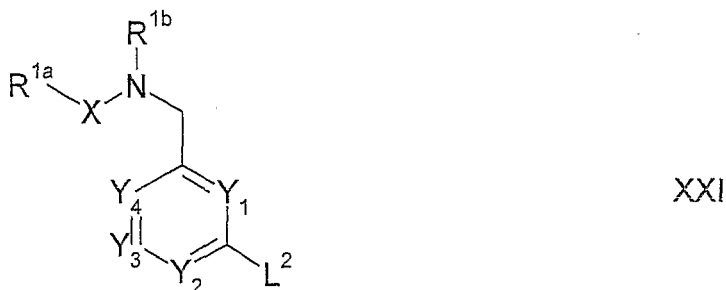


en la que L¹, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂, R³ y R^y son como se han definido anteriormente en el presente documento (L¹ puede representar, en particular, bromo), con un compuesto de fórmula XX,

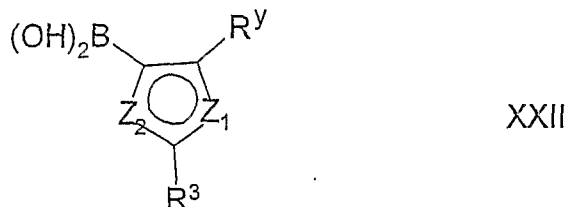


en la que R^{1a}, X^a y R^{1b} son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo a aproximadamente o por debajo de la temperatura ambiente en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidróxido potásico, *terc*-butóxido potásico, trietilamina o di-*iso*-propiletilamina) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo DMSO, DMF, THF o CH₂Cl₂). Como con los compuestos de fórmula XVII, los compuestos de fórmula XIX se protegen preferentemente en la posición de R^y antes de llevar a cabo la reacción con el compuesto de fórmula XX. Si se emplea una versión protegida de un compuesto de fórmula XIX, esta reacción puede ir seguida de desprotección del grupo de R^y en condiciones convencionales, por ejemplo como se describe posteriormente en el presente documento.

Los compuestos de fórmulas II, VII, IX y XVI se pueden preparar alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula XXI,

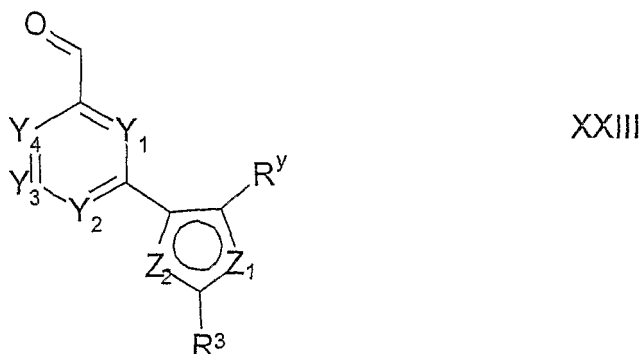


en la que L² representa un grupo saliente adecuado, tal como metilsulfonato (por ejemplo trifluorometilsulfonato), o halo, tal como yodo o bromo, y R^{1a}, R^{1b}, X, Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXII,



en la que R^y, R³, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente en el presente documento, o un derivado protegido del mismo, por ejemplo en presencia de un sistema de catalizador de acoplamiento apropiado (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(difenilfosfino)ferroceno)) y una base adecuada (por ejemplo hidróxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, trietilamina o di-*iso*-propilamina)), así como un sistema de disolvente adecuado (por ejemplo tolueno, etanol, dimetoximetano, dimetilformamida, etilenglicol dimetil éter, agua, dioxano o las mezclas de los mismos). Esta reacción se puede llevar a cabo por encima de la temperatura ambiente (por ejemplo a la temperatura de reflujo del sistema de disolvente que se emplea).

Los compuestos de fórmulas II, VII, IX y XVI en las que X representa -O- se pueden preparar alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula XXIII,

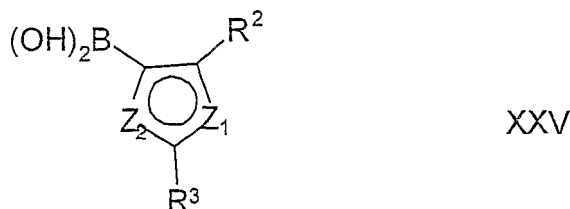


en la que Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂, R³ y R^y son como se han definido anteriormente en el presente documento, o un derivado protegido apropiado del mismo, con un compuesto de fórmula XV como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones tales como las descritas anteriormente en el presente documento para la preparación de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula XIV se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXIV,



en la que L², Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son como se han definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula XXV,



en la que R², R³, Z₁ y Z₂ son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones similares a las descritas anteriormente en el presente documento para la preparación de los compuestos de fórmulas II, VII, IX y XVI (tercer proceso).

Los compuestos de fórmula XV están disponibles fácilmente. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XV se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXVI,



en la que R^{1b} es como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un agente oxidante adecuado (por ejemplo peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico), por ejemplo en presencia de un disolvente adecuado (tal como etanol o metanol), seguido de reacción de la hidroxilamina intermedia (R^{1b}N(H)OH) con un compuesto de fórmula XXVII,



en la que L¹ y R^{1a} son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidruro sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico o trietilamina) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo dioxano, diclorometano, dimetilformamida y/o acetona). Los compuestos de fórmula XV se pueden preparar alternativamente por reacción de un alcohol de fórmula XXVIII,



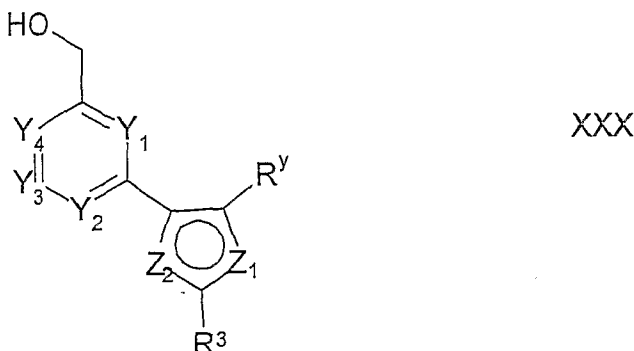
- 5 en la que R^{1a} es como se ha definido anteriormente en el presente documento, con cloramina (NH_2Cl), por ejemplo en presencia de una base apropiada (por ejemplo hidruro sódico, hidróxido sódico o trietilamina) y un disolvente adecuado (tal como dietil éter, dioxano, dimetilformamida o diclorometano), seguido de reacción de la oxilamina intermedia ($R^{1a}ONH_2$) con un compuesto de fórmula XXIX,



- 10 en la que L^1 y R^{1b} son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidruro sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico o trietilamina) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo dioxano, diclorometano, dimetilformamida y/o acetona).

- 15 Los compuestos de fórmula XVII se pueden preparar por aminación reductora de un compuesto de fórmula XXIII como se ha definido anteriormente en el presente documento, o un derivado protegido apropiado del mismo, en presencia de una amina de fórmula XXVI como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones convencionales, tal como las descritas anteriormente en el presente documento para la preparación de los compuestos de fórmula I.

- 20 Los compuestos de fórmula XIX se pueden preparar por conversión del grupo -OH en un compuesto de fórmula XXX,



- 25 en la que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 , R^3 y R^y son como se han definido anteriormente en el presente documento, o un derivado protegido apropiado del mismo, en un grupo saliente apropiado, L^1 (por ejemplo, en el caso en el que L^1 es bromo, la conversión se puede llevar a cabo por reacción con CBr_4 , por ejemplo a o aproximadamente la temperatura ambiente en presencia de una base (por ejemplo trifenilfosfina) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo DMF)). Alternativamente, el grupo hidroxilo se puede convertir en 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 triflico).

- 30

Los compuestos de fórmula XXI se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula XXXI,

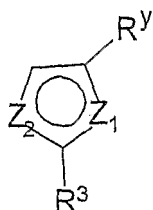


- 35 en la que W^1 representa -CHO, $-CH_2OH$ o $-CH_2NH_2$ y L^2 , Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son como se han definido anteriormente en el presente documento por medio de técnicas convencionales, por ejemplo por medio de técnicas conocidas para la conversión de un grupo -CHO, $-CH_2OH$ o $-CH_2NH_2$ en un grupo



(y en el caso de los grupos -CHO y $-CH_2OH$ de forma análoga a los métodos descritos anteriormente en el presente documento).

Los compuestos de fórmula XXII y los derivados protegidos de los mismos se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto de fórmula XXXII,



XXXII

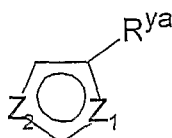
en la que R^y , R^3 , Z_1 y Z_2 son como se han definido anteriormente en el presente documento, o un derivado protegido apropiado del mismo, con un sistema de reactivos que permita la introducción de $-B(OH)_2$ en el sistema de anillos apropiado. Algunos sistemas de reactivos adecuados incluyen boratos de trialkilo (por ejemplo borato de tri-*iso*-propilo). Tales reacciones se pueden llevar 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 apropiado (por ejemplo THF), seguido de hidrólisis ácida (por ejemplo en presencia de HCl diluido).

Los compuestos de fórmula XXV se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula XXII como se han definido anteriormente en el presente documento, usando por ejemplo métodos análogos a los descritos anteriormente en el presente documento para la conversión de los diversos grupos R^y en los grupos R^2 pertinentes (véanse, por ejemplo, los procesos para la preparación de los compuestos de fórmula I).

Los compuestos de fórmulas XXIII y XXX se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXI como se ha definido anteriormente en el presente documento (en los que en el primer caso, W^1 representa $-\text{CHO}$ y en los que en el segundo caso, W^1 representa $-\text{CH}_2\text{OH}$), con un compuesto de fórmula XXII como se ha definido anteriormente en el presente documento, o un derivado protegido apropiado del mismo, por ejemplo en condiciones similares a las descritas anteriormente en el presente documento para la preparación de los compuestos de fórmulas II, VII, IX y XVI (tercer proceso).

Los compuestos de fórmula XXXII están disponibles usando técnicas conocidas. Por ejemplo:

(a) los compuestos de fórmula XXXII en la que R^y representa $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(O)NH}_2$ o $-\text{CHO}$, y los derivados protegidos de los mismos, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXIII,



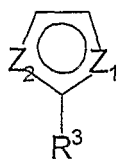
XXXIII

en la que R^{ya} representa $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(O)NH}_2$ o $-\text{CHO}$ y Z_1 y Z_2 son como se han definido anteriormente en el presente documento, o un derivado protegido del mismo, con un compuesto de fórmula XXXIV,



en la que L^3 representa un grupo saliente adecuado (tal como toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato o halo, tal como bromo o yodo) y R^3 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo por debajo de la temperatura ambiente (por ejemplo entre aproximadamente -35°C y aproximadamente -85°C), en presencia de una base adecuada (por ejemplo *n*-butil litio) y un disolvente apropiado (por ejemplo THF).

(b) Los compuestos de fórmula XXXII en la que R^y es $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ y los derivados *N*-protegidos de los mismos, se pueden preparar por reacción de un compuesto apropiado de fórmula XXXV,



XXXV

en la que R^3 , Z_1 y Z_2 son como se han definido anteriormente en el presente documento con un reactivo apropiado para la introducción de un grupo $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ en el 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 reacción del

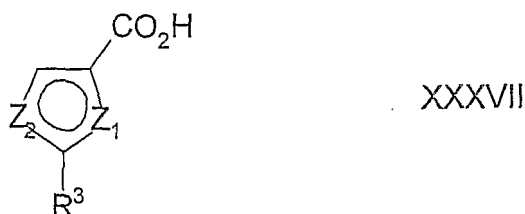
compuesto intermedio resultante con amoniaco, o un derivado protegido del mismo (por ejemplo *terc*-butilamina), en condiciones que conocen bien los expertos en la materia.

(c) Ciertos derivados protegidos (por ejemplo derivados protegidos con alquilo, tal como alquilo C₁₋₆, por ejemplo *terc*-butilo) de los compuestos de fórmula XXXII en la que R^y representa -C(O)NH₂ se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXV como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXXVI,



en la que R^Z representa un grupo protector apropiado, tal como un grupo alquilo, incluyendo alquilo C₁₋₆, por ejemplo *terc*-butilo por ejemplo a aproximadamente 0 °C, en presencia de una base adecuada (por ejemplo *n*-butil litio) y un disolvente apropiado (por ejemplo THF).

(d) Ciertos derivados protegidos (por ejemplo derivados protegidos con alquilo, tal como alquilo C₁₋₆, por ejemplo *terc*-butilo) de los compuestos de fórmula XXXII en la que R^y representa -C(O)NH₂ también se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXVII,



en la que R³, Z₁ y Z₂ son como se han definido anteriormente en el presente documento con un derivado protegido (por ejemplo protegido con un alquilo (por ejemplo C₁₋₆), tal como *terc*-butilo) de amoniaco (por ejemplo *terc*-butilamina) en condiciones de acoplamiento convencionales (véanse, por ejemplo, las descritas anteriormente en el presente documento para la preparación de los compuestos de fórmula I (etapa de proceso (iii))). Los compuestos de fórmula XXXVII se conocen en la técnica o se pueden preparar por medio de técnicas convencionales, por ejemplo oxidación del correspondiente compuesto de fórmula XXXII en la que R^y es -CHO por ejemplo en las condiciones descritas anteriormente en el presente documento para la preparación de los compuestos de fórmula V.

(e) Los compuestos de fórmula XXXII en la que R^y es -CHO, Z₁ representa -CH=CH- y Z₂ representa -CH-, y los derivados protegidos de los mismos, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXXV en la que Z₁ representa -CH=CH- y Z₂ representa -CH- con un sistema de reactivos apropiado para la introducción de un grupo aldehído en el anillo de benceno (por ejemplo Zn(CN)₂ y HCl o, preferentemente, TiCl₄/CHCl₃, SnCl₄/CH₂Cl₂ o 1,3,5,7-azaadamantano/TFA) en condiciones de reacción convencionales, seguido de (si fuera apropiado) protección del benzaldehído resultante en condiciones convencionales.

(f) Los compuestos de fórmula XXXII en la que R^y es -NH₂, Z₁ representa -CH=CH- y Z₂ representa -CH-, y los derivados *N*-protegidos de los mismos, se pueden preparar por nitración de un compuesto de fórmula XXXV en la que Z₁ representa -CH=CH- y Z₂ representa -CH-, seguido de reducción del nitrobenzeno resultante y (si fuera apropiado) protección del aminobenzeno resultante, pudiéndose llevar a cabo todas las etapas en condiciones convencionales.

Los compuestos de fórmulas III, IV, VI, VIII, X, XI, XII, XIII, XIIIa, XVIII, XX, XXIV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXXI, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI y XXXVII están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o se pueden obtener de forma análoga a los procesos descritos en el presente documento, o mediante procedimientos de síntesis convencionales, de acuerdo con técnicas convencionales, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Los expertos en la materia han de entender que, en los procesos descritos anteriormente y posteriormente en el presente documento, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores.

Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen sulfonamido, amido, amino y aldehído. Algunos grupos protectores adecuados para sulfonamido, amido y amino incluyen *terc*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) o *terc*-butilo. Algunos grupos protectores adecuados para aldehído incluyen alcoholes, tales como metanol o etanol, y dioles, tales como 1,3-propanodiol o, preferentemente, 1,2-etanodiol (formando de ese modo un acetal cíclico).

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una reacción en los esquemas mencionados anteriormente.

Los grupos protectores se pueden retirar de acuerdo con técnicas que conocen bien los expertos en la materia y como se describe posteriormente en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos/compuestos intermedios protegidos que se describen en el presente documento se pueden convertir químicamente en los compuestos sin proteger usando técnicas de desprotección convencionales (por ejemplo, usando un ácido prótico o un ácido de Lewis tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido toluenosulfónico, tricloruro de boro o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$).

Los expertos en la materia entenderán que, con el fin de obtener los compuestos de la invención de forma alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, las etapas de proceso individuales mencionadas anteriormente en el presente documento se pueden llevar a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden llevar a cabo en una etapa diferente de la ruta global (es decir, los sustituyentes se pueden añadir a y/o las transformaciones químicas llevar a cabo después de, diferentes compuestos intermedios a los mencionados anteriormente en el presente documento junto con una reacción particular). Esto puede invalidar, o hacer necesaria, la necesidad de grupos protectores.

El tipo de química implicada estará dictada por la necesidad, y el tipo, de grupos protectores así como por la secuencia para conseguir la síntesis.

El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Syntheses", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Usos médicos y farmacéuticos

Los compuestos de la invención son útiles debido a que poseen actividad farmacológica. Por lo tanto, los compuestos de la invención están indicados como productos farmacéuticos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporcionan de ese modo los compuestos de la invención para su uso como productos farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la invención son agonistas de AngII, más particularmente, son agonistas del receptor de AT2 y, especialmente, son agonistas selectivos de ese subreceptor, por ejemplo como se puede demostrar en los ensayos descritos posteriormente.

De ese modo, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en las afecciones en las que la producción endógena de AngII es deficiente y/o cuando se desee o requiera un aumento del efecto de AngII.

Se espera además que los compuestos de la invención sean útiles en las afecciones en las que se expresan receptores de AT2 y se desea o requiere su estimulación.

Los compuestos de la invención están indicados además en el tratamiento de afecciones caracterizadas por vasoconstricción, aumento de crecimiento y/o diferenciación celular, aumento de contractilidad cardíaca, aumento de hipertrofia cardiovascular, y/o aumento de retención de fluidos y electrolitos.

Los compuestos de la invención están indicados además en el tratamiento de trastornos relacionados con estrés, y/o en la mejora de la microcirculación y/o los mecanismos protectores de mucosas.

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

Algunos trastornos del tracto gastrointestinal que se pueden mencionar incluyen esofagitis, esófago de Barrett, úlceras gástricas, úlceras duodenales, dispepsia (incluyendo dispepsia no ulcerosa), reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), pancreatitis, trastornos hepáticos (tales como hepatitis), enfermedad de la vesícula biliar, insuficiencia orgánica múltiple (MOF) y sepsis. Otros trastornos gastrointestinales que se pueden mencionar incluyen xerostomía, gastritis, gastroparesis, hiperacidez, trastornos del tracto biliar, celiaquía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diarrea, estreñimiento, cólico, disfagia, vómitos, náuseas, indigestión y síndrome de Sjogren.

Algunos trastornos del tracto respiratorio que se pueden mencionar incluyen trastornos inflamatorios, tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas (tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neumonitis, hipertensión pulmonar y síndrome de distrés respiratorio en el adulto.

Algunos trastornos renales que se pueden mencionar incluyen insuficiencia renal, nefritis e hipertensión renal.

Algunos trastornos oculares que se pueden mencionar incluyen retinopatía diabética, retinopatía prematura y microvascularización retinal.

5

Algunos trastornos del sistema reproductor femenino que se pueden mencionar incluyen disfunción ovulatoria.

Algunos trastornos cardiovasculares que se pueden mencionar incluyen hipertensión, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, trombosis arterial, trombosis venosa, disfunción endotelial, lesiones endoteliales, estenosis después de dilatación de balón, angiogénesis, complicaciones diabéticas, disfunción microvascular, angina de pecho, arritmias cardíacas, claudicación intermitente, preeclampsia, infarto de miocardio, reinfarto, lesiones isquémicas, disfunción eréctil y proliferación neointimal.

10

Algunos trastornos del SNC que se pueden mencionar incluyen disfunciones cognitivas, disfunciones de la ingesta alimentaria (apetito/saciedad) y la sed, apoplejía, hemorragia cerebral, embolia cerebral e infarto cerebral.

15

Los compuestos de la invención también son útiles en la modulación del metabolismo del crecimiento y la proliferación, por ejemplo en el tratamiento de trastornos hipertróficos, hiperplasia de próstata, trastornos autoinmunes, psoriasis, obesidad, regeneración neuronal, curación de úlceras, inhibición de hiperplasia de 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 de órganos.

20

Los compuestos de la invención están indicados en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las afecciones anteriores.

25

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de una afección en la que es deficiente la producción endógena de AngII, y/o una afección en la que se desea o requiere un aumento en el efecto de AngII, y/o una afección en la que se expresan receptores de AT2 y se desea o requiere su estimulación, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a una persona que padece, o es susceptible a, tal afección.

30

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

35

Cuando la afección que se va a tratar es insuficiencia orgánica múltiple, las vías preferentes de administración son parenterales (por ejemplo, por inyección). De otro modo, la vía preferente de administración para los compuestos de la invención es oral.

40

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, pero se administran preferentemente 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.

45

Tales formulaciones se pueden preparar de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional y/o aceptada.

De ese modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50

Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con otros agonistas de AT2 que se conocen en la técnica, así como junto con antagonistas del receptor de AT1 que se conocen en la técnica, tales como losartán, o junto con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

55

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende:

- (A) un compuesto de la invención; y
- (B) un antagonista del receptor de AT1, o un inhibidor de ACE,

60

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

65

Tales productos de combinación proporcionan la administración del compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor de AT1, o un inhibidor de ACE, y de ese modo se pueden presentar como formulaciones separadas, en las que al menos una de las formulaciones comprende un compuesto de la invención, y al menos una comprende un antagonista del receptor de AT1, o un inhibidor de ACE, o se pueden presentar (es decir, formular)

como una preparación combinada (es decir, presentar como una formulación individual que incluye un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de AT₁ o un inhibidor de ACE).

Por lo tanto, se proporciona además:

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

(2) un kit de partes que comprende los componentes:

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

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

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

Dependiendo del trastorno y del paciente que se van a tratar y de la vía de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar en dosis variables.

Aunque la dosis variará de paciente en paciente, las dosis diarias adecuadas están en el intervalo de aproximadamente 1 a 1000 mg por paciente, administradas en dosis individuales o múltiples. Dosis diarias más preferentes están en el intervalo de 2,5 a 250 mg por paciente.

La dosis individual de los compuestos de la invención puede estar en el intervalo de 1 a 100 mg.

En cualquier caso, el médico, o el experto en la materia, será capaz de determinar la dosis real que será la más adecuada para un paciente individual, que es probable que varíe con la afección que se va a tratar, así como con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente particular que se va a tratar. Las dosificaciones mencionadas anteriormente son a modo de ejemplo del caso medio; por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación superiores e inferiores, y tales están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de unirse selectivamente a, y exhibir actividad agonista en, el receptor de AT₂. Por compuestos que "se unen selectivamente" al receptor de AT₂, los presentes inventores incluyen que la proporción de afinidad para el compuesto pertinente (AT₂:AT₁) es al menos 5:1, preferentemente al menos 10:1 y más preferentemente al menos 20:1.

Los compuestos de la invención también tienen la ventaja de que pueden ser más eficaces que, menos tóxicos que, tener una acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menores efectos secundarios que, absorberse más fácilmente que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad moral y/o menor aclaramiento) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas, o químicas útiles con respecto a, los compuestos conocidos en la técnica anterior.

Ensayos biológicos

Se pueden emplear los siguientes procedimientos de ensayo.

Ensayo A

Ensayo de unión de receptor usando receptor de AT₁ de membrana de hígado de rata

Se prepararon membranas de hígado de rata de acuerdo con el método de Dudley *et al.* (Mol. Pharmacol. (1990) 38, 370). La unión de [¹²⁵I]AngII a las membranas se llevó a cabo en un volumen final de 0,5 ml que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, bacitracina al 0,025 %, BSA al 0,2 % (albúmina de suero bovino), homogenato de hígado correspondiente a 5 mg del peso original de tejido, [¹²⁵I]Ang II (70.000 cpm, 0,03 nM) y concentraciones variables de la sustancia de ensayo. Las muestras se incubaron a 25 °C durante 1 h, y la unión se determinó por filtración a través de láminas de filtro de fibra de vidrio GF/B Whatman usando un cosechador celular de Brandel. Los filtros se lavaron con 4 x 2 ml de Tris-HCl (pH 7,4) y se transfirieron a tubos. La radiactividad se midió en un contador gamma. Las características de la AngII que se une al receptor de AT₁ se determinaron usando seis concentraciones diferentes (0,03-5 mmol/l) de la [¹²⁵I]AngII marcada. La unión no específica se determinó en presencia de AngII 1 µM. La unión específica se determinó restando la unión no específica de la [¹²⁵I]AngII unida total. La constante de disociación ($K_d = 1,7 \pm 0,1$ nM, $[L] = 0,057$ nM) se determinó por análisis de Scatchard de los datos obtenidos con AngII usando GraFit (Erithacus Software, UK). Los datos de unión se ajustaron de la mejor manera con un ajuste de un punto. Todos los experimentos se llevaron a cabo al menos por triplicado.

Ensayo BEnsayo de unión de receptor usando receptor de AT₂ de membrana miometrial porcina

- 5 Se prepararon membranas miometriales a partir de úteros porcinos de acuerdo con el método de Nielsen *et al.* (Clin. Exp. Harm. Phys. (1997) 24, 309). Cualquier posible interferencia que pudiera exhibir la unión del compuesto a los receptores de AT₁ se bloqueó mediante la adición de un inhibidor selectivo de AT₁ 1 μ M. La unión de [¹²⁵I]AngII a las membranas se llevó a cabo en un volumen final de 0,5 ml que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, bacitracina al 0,025 %, BSA al 0,2 %, homogenato correspondiente a 10 mg del peso original de tejido, [¹²³I]AngII (70.000 cpm, 0,03 nM) y concentraciones variables de la sustancia de ensayo. Las muestras se incubaron a 25 °C durante 1 h, y la unión se determinó por filtración a través de láminas de filtro de fibra de vidrio GFB Whatman usando un cosechador celular de Brandel. Los filtros se lavaron con 3 x 3 ml de Tris-HCl (pH 7,4) y se transfirieron a tubos. La radiactividad se midió usando un contador gamma. Las características de la AngII que se une al receptor de AT₂ se determinó usando seis concentraciones diferentes (0,03-5 nmol/l) de la [¹²³I]AngII marcada. La unión no específica se determinó en presencia de AngII 1 μ M. La unión específica se determinó restando la unión no específica de la [¹²⁵I]Ang II unida total. La constante de disociación ($K_d = 0,7 \pm 0,1$ nM, $[L] = 0,057$ nM) se determinó por análisis de Scatchard de los datos obtenidos con AngII usando GraFit (Erithacus Software, UK). Los datos de unión se ajustaron de la mejor manera con un ajuste de un punto. Todos los experimentos se llevaron a cabo al menos por triplicado.

Ensayo CEnsayo de secreción alcalina de la mucosa duodenal

- 25 Los compuestos se expusieron a la mucosa duodenal en ratas anestesiadas con barbiturato preparadas para la valoración *in situ* de la secreción alcalina de la mucosa duodenal, de acuerdo con la metodología descrita por Flemstrom *et al.* en Am. J. Physiol. (1982) 243, G348.

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

Preparación A**3-(4-Formilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida**

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

Se disolvió cloruro de tiofeno-2-sulfonilo (15 g, 0.082 mol) se disolvió en CHCl₃ (200 ml) en atmósfera de N₂ y a continuación se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió gota a gota *terc*-butilamina (25,9 ml, 0,246 mol) disuelta en CHCl₃ (50 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación 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 al vacío. El producto del subtítulo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 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).

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

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

Se disolvió *N-terc*-butiltiofeno-2-sulfonamida (10 g, 0,046 mol, véase la etapa (a) anterior) en THF (85 ml) en atmósfera de N₂ y a continuación 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 a continuación 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 interrumpió con NH₄Cl (ac.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc (10:1)) para dar el compuesto del subtítulo con un 55 % de rendimiento (7,0 g, 0,025 mol).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 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).

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

- 60 (c) Ácido 5-iso-butil-2-(N-terc-butilaminosulfonil)tiofeno-3-borónico

Se disolvió 5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (10,6 g, 0,039 mol, véase la etapa (b) anterior) en THF (165 ml) en atmósfera de N₂ y a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadió *n*-BuLi (1,6 M, 60,19 ml, 0,096 mol) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 4 h. A continuación se añadió borato de tri-iso-propilo (13,3 ml, 0,058 mol) a través de una jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió 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 solución salina saturada, se secó y se concentró al vacío. El producto se usó sin purificación adicional.
EM (ESI⁺) m/z: 236,8.

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

Se agitaron acetato de paladio (84,6 mg, 0,38 mmol) y trifenilfosfina (0,40 g, 1,52 mmol) en DME (5 ml) durante 30 min en atmósfera de N₂(g). A continuación el catalizador se transfirió a una mezcla lavada abundantemente con nitrógeno de ácido 5-iso-butil-2-(N-terc-butilaminosulfonil)tiofeno-3-borónico (4,0 g, 12,56 mmol, véase la etapa (c) anterior),
10 3-bromobenzaldehído (2,96 g, 25,12 mmol) y carbonato potásico (5,21 g, 37,7 mmol) en un disolvente mezcla de DME (28 ml), etanol (8 ml), y agua (12 ml). Después de agitar durante 20 h a reflujo en atmósfera de N₂, la mezcla de reacción se diluyó con NaOH (solución 1 M, 50 ml), seguido de acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua, y solución salina saturada, se secó (sobre MgSO₄ anhidro), se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (20 % de acetato de etilo en éter de petróleo, 230-400 de malla) para proporcionar el
15 compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,9 g, 10,3 mmol, 82 %).

p. f. 96-98 °C.

IR (pura, cm⁻¹) ν 2960, 1701, 1391, 1319, 1144, 1052

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,98 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H), 1,93 (m, 1H), 2,69 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 4,22 (s a, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,61 (t, 1H, J = 7,92 Hz), 7,88-7,98 (m, 2H), 8,04 (t, 1H, J = 1,65 Hz), 10,05 (s, 1H).

20 RMN ¹³C (CDCl₃) δ 22,12, 29,58, 30,52, 39,14, 54,75, 128,89, 129,10, 129,39, 130,01, 135,18, 135,88, 136,31, 137,04, 141,82, 148,90, 191,95.

EM (ESI⁺) m/z: 380,0 (M⁺+1).

Anal. Calc. para C₁₉H₂₅NO₃S₂: C, 60,1; H, 6,6; N, 3,7; Encontrado C, 60,4; H, 6,7; N, 3,7.

25 **Ejemplos 1 a 18**

Procedimiento general

30 *Etapa 1:* se añadió la amina apropiada (1,1 eq, 0,09 mmol, véase posteriormente) a una solución de 3-(3-formilfenil)-5-iso-butil-N-terc-butiltiofeno-2-sulfonamida (30 mg, 0,08 mmol, véase la Preparación A anterior) en metanol (1 ml) en un vial de muestra (5 ml de tamaño). Después de agitar durante 30 min, se añadió borohidruro
sódico (3,0 mg, 0,08 mmol) y la agitación continuó durante 30 min. La mezcla se acidificó con HCl conc. (0,2 ml), se
agitó durante 5 min, se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ (~0,5 ml) y se diluyó con acetato de etilo
35 (10 ml). Los contenidos se vertieron en tierra de diatomeas (cartucho de extracción líquido-líquido) en una columna de polipropileno (empaquetada para 7 cm en una columna de 24 ml de capacidad) y se eluyeron con acetato de etilo (30 ml). La concentración al vacío proporcionó el producto en bruto.

40 *Etapa 2:* el producto de la etapa 1 se disolvió en DCM seco (1,5 ml) en un vial de muestra (5 ml de tamaño). A continuación se añadieron trietilamina (0,022 ml, 0,16 mmol) y el cloruro de ácido o el cloroformiato de alquilo apropiado (1,1 eq, 0,09 mmol, véase posteriormente) secuencialmente (opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de DMAP). El vial de muestra se cerró firmemente y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se
añadió agua (0,6 ml), seguido de acetato de etilo (5 ml). A continuación, la mezcla se filtró a través de tierra de
diatomeas (empaquetada para 7 cm en la columna de 24 ml de capacidad) para elución con acetato de etilo
45 (20 ml). La concentración al vacío proporcionó el producto en bruto.

Etapa 3: la mezcla del producto de la etapa 2 y anisol (~2 gotas) en ácido trifluoroacético (3 ml) en un vial de muestra (5 ml de tamaño) se agitó durante una noche. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se
disolvió en acetonitrilo (2 x 6 ml) y se evaporó.

50 *Etapa 4:* a una mezcla del producto de la etapa 3 en DCM seco (1,5 ml), se añadieron secuencialmente pirrolidinopiridina (1,2 mg, 0,008 mmol) y trietilamina (34 µl, 0,24 mmol), y cloroformiato de n-butilo (20 µl, 0,16 mmol). La solución se agitó durante 2 h, se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por LCMS (Espectro de Masas acoplado a Cromatografía Líquida; gradiente de acetonitrilo, fase inversa) para proporcionar
los productos del título indicados posteriormente.

Ejemplo 1

N-Butiloxicarbonil[3-(N-bencil-2-tiofenocarbonilaminometil)fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

60 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando bencilamina y cloruro de 2-tiofenocarboxilo. El producto en bruto se purificó por LCMS (55 % a 82 % de acetonitrilo acuoso, 40 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (43 mg, 86 %).

IR (pura, cm⁻¹) ν 3062, 2959, 1748, 1604, 1458.

65 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,86 (t, J = 7,26 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,26 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,71 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,67 (s a, 2H), 4,91 (s a, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,94 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 1,3 Hz, J = 4,3 Hz, 1H), 7,31-7,46 (m, 10H), 8,04 (s a, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ 13,6, 18,7, 22,2, 29,8, 30,4, 39,3, 50,3, 53,4, 66,5, 126,6, 126,9, 127,8, 128,3, 129,1, 129,6, 130,1, 130,6, 131,5, 134,2, 136,0, 136,3, 136,9, 144,6, 150,9, 151,0, 166,1.

EM (ESI⁺) m/z: 625,1 (M⁺+1).

Anál. calc. para C₃₂H₃₆N₂O₅S₃: C, 61,51; H, 5,81; N, 4,48; Encontrado: C, 61,35; H, 5,81; N, 4,34.

5

Ejemplo 2

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-bencilpentilamidometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando bencilamina y cloruro de valerilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (58 % a 88 % de acetonitrilo acuoso, 45 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (30 mg, 63 %).

IR (pura, cm⁻¹) ν 2959, 1748, 1620, 1466.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,20-1,39 (m, 4H), 1,48-1,77 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 2,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,46-4,70 (m, 4H), 6,79-6,86 (m, 1H), 7,08-7,41 (m, 9H), 7,93 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 13,7, 13,8, 18,8, 22,3, 22,4, 30,5, 33,1, 39,3, 50,1, 51,8, 66,2, 126,5, 127,3, 127,8, 128,6, 129,0, 130,2, 131,6, 134,0, 136,1, 137,1, 144,6, 151,0, 175,7.

EM (ESI⁺) m/z: 599,5 (M⁺ +2).

20 Anál. calc. para C₃₂H₄₂N₂O₅S₂: C, 64,2; H, 7,1; N, 4,7; Encontrado C, 64,3; H, 7,2; N, 4,7.

Ejemplo 3

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-acetilbencilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando bencilamina y cloruro de acetilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (50 % a 80 % de acetonitrilo acuoso, 45 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (27 mg, 61 %).

IR (pura, cm⁻¹) ν 2961, 1748, 1627, 1466.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,21 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,21 y rotámetro a 2,16 (s, 3H), 2,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,99 y rotámetro a 4,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,45-4,63 (m, 4H), 6,75-6,84 (m, 1H), 7,04-7,39 (m, 8H), 7,85 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ 13,6, 18,7, 22,0, 22,2, 30,4, 29,3, 48,6, 49,8, 50,7, 52,7, 66,3, 66,8, 126,5, 126,9, 127,2, 127,7, 127,8, 139,2, 128,3, 128,6, 129,0, 129,3, 133,9, 135,9, 136,6, 136,9, 144,4, 150,8, 151,0, 173,5.

35 EM (ESI⁺) m/z: 557,3 (M⁺+1).

Anál. calc. para C₂₉H₃₆N₂O₅S₂·1/2 H₂O: C, 61,6; H, 6,6; N, 5,0; Encontrado: C, 61,7; H, 7,0; N, 5,1.

Ejemplo 4

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-*p*-tolilbencilamidometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida

40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando *p*-tolilamina y cloruro de benzoilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (58 % a 88 % de acetonitrilo acuoso, 50 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (30 mg, 61 %).

45 IR (pura, cm⁻¹) ν 2959, 1749, 1626, 1448.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,0 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,84-7,01 (m, 6H), 7,01-7,38 (m, 8H), 8,17 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ 13,6, 18,8, 29,9, 22,2, 30,4, 39,3, 55,3, 66,3, 113,8, 127,5, 127,6, 127,8, 128,0, 128,2, 128,4, 129,0, 130,9, 131,5, 133,9, 135,3, 136,5, 136,8, 140,7, 144,6, 150,9, 151,01, 171,9.

50 EM (ESI⁺) m/z: 619,2 (M⁺ +1).

Anál. calc. para C₃₄H₃₈N₂O₅S₂: C, 65,99; H, 6,19; N, 4,53; Encontrado: C, 65,82; H, 6,29; N, 4,40.

Ejemplo 5

N-Butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-acetil-*p*-tolilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida

55 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando *p*-tolilamina y cloruro de acetilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (50 % a 75 % de acetonitrilo acuoso, 50 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (27 mg, 62 %).

60 IR (pura, cm⁻¹) ν 2959, 1748, 1628, 1458, 1344.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,0 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,29 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,89-6,97 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 8,25 Hz, 2H), 7,22-7,32 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

65 RMN ¹³C (CDCl₃) δ 13,7, 18,8, 21,1, 22,3, 23,0, 30,5, 39,3, 54,1, 66,3, 127,3, 127,7, 128,1, 130,0, 130,3, 131,6, 133,9, 137,0, 138,1, 140,4, 144,5, 151,05, 173,3.

EM (ESI⁺) m/z: 557,3 (M⁺+1).

Anál. calc. para $C_{29}H_{36}N_2O_5S_2$: C, 62,56; H, 6,52; N, 5,03 Encontrado: C, 62,39; H, 6,57; N, 4,92.

Ejemplo 6

5 **N-Butiloxicarbonil-3-[3-[N-(piridin-3-ilmetil)bencilamidometil]fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando 3-picolilamina y cloruro de benzoilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (55 % a 85 % de acetonitrilo acuoso, 45 min, fase inversa) para proporcionar un sólido incoloro (32 mg, 65 %). p.f. 73-75 °C.

10 IR (pura, cm^{-1}) v 2960, 1740, 1635, 1412.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,31 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,74 (m a, 4H), 6,46-7,08 (m a, 4H), 7,20 (s a, 2H), 7,33-7,6 (m, 6H), 7,64-8,33 (m, 2H).

15 RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 13,6, 18,9, 22,2, 30,5, 30,6, 39,2, 47,9, 50,2, 52,3, 54,5, 66,0, 123,6, 126,8, 127,8, 128,7, 129,5, 129,8, 132,2, 132,7, 134,8, 135,6, 136,1, 137,1, 137,9, 145,0, 146,4, 147,2, 149,4, 150,5, 151,7, 172,5.

EM (ESI $^+$) m/z: 620,5 ($M^+ + 1$).

Anál. calc. para $C_{33}H_{37}N_3O_5S_2 \cdot H_2O$: C, 62,1; H, 6,2; N, 6,6 Encontrado C, 62,0; H, 6,0; N, 6,2.

Ejemplo 7

20

N-Butiloxicarbonil-3-[3-[N-acetil(piridin-3-ilmetil)aminometil]fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando 3-picolilamina y cloruro de acetilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (45 % a 75 % de acetonitrilo acuoso, 35 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (26 mg, 61 %).

25 IR (pura, cm^{-1}) v 2960, 1745, 1651, 1466, 1427.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 0,86-1,01 (m, 10H), 1,30 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,31 (m, 3H), 2,69 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,63-4,75 (s, 4H), 6,52-6,61 (m, 1H), 6,74-7,32 (m, 7H), 7,50-7,91 (m, 1H).

30 RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 13,7, 18,9, 21,7, 22,0, 22,2, 30,5, 30,7, 39,2, 47,9, 50,3, 51,3, 53,8, 66,0, 66,2, 126,2, 127,6, 127,8, 127,9, 128,6, 129,0, 129,4, 131,9, 132,8, 134,5, 134,8, 136,2, 137,0, 138,0, 144,9, 150,5, 150,8, 151,3, 151,8, 170,8, 172,0. EM (ESI $^+$) m/z: 558,4 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 8

35 **N-Butiloxicarbonil-3-[3-(N-metilpentilamidometil)fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando metilamina y cloruro de valerilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (50 % a 80 % de acetonitrilo acuoso, 30 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (24 mg, 58 %).

40 IR (pura, cm^{-1}) v 2960, 1748, 1628, 1466.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 0,84-0,99 (m, 12H), 1,17-1,72 (m, 8H), 1,93 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,97 y rotámero a 2,93 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,44 (m, 2H).

45 RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 13,6, 13,9, 18,7, 22,2, 22,6, 27,2, 27,5, 30,4, 30,5, 32,9, 33,2, 33,9, 35,2, 39,3, 50,9, 53,1, 66,7, 66,8, 126,2, 127,7, 128,6, 129,1, 129,4, 130,8, 133,0, 133,3, 137,4, 138,1, 146,1, 150,3, 151,3, 151,5, 173,6.

EM (ESI $^+$) m/z: 523,3 ($M^+ + 1$).

Anál. calc. para $C_{26}H_{38}N_2O_5S_2$: C, 59,74; H, 7,33; N, 5,36; Encontrado: C, 59,49; H, 7,34; N, 5,46.

Ejemplo 9

50 **N-Butiloxicarbonil-3-[3-(N-acetilmetilaminometil)fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando metilamina y cloruro de acetilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (35 % a 70 % de acetonitrilo acuoso, 40 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (24 mg, 65 %).

55 IR (pura, cm^{-1}) v 2959, 1747, 1620, 1466.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,17 y rotámero a 2,14 (s, 3H), 2,70 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,11 y rotámero a 3,08 (s, 3H), 4,01 y rotámero a 4,09 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,54 y rotámero a 4,59 (s, 2H), 6,88 y rotámero a 6,79 (s, 1H), 7,2-7,41 (m, 3H), 7,81 (s, 1H).

60 RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 13,6, 18,8, 22,2, 29,7, 30,5, 33,1, 34,4, 37,3, 39,3, 52,3, 54,1, 66,3, 66,8, 126,6, 126,9, 127,3, 127,5, 128,1, 128,9, 129,2, 131,6, 134,0, 136,9, 144,4, 150,9, 151,0, 173,0.

EM (ESI $^+$) m/z: 481,2 ($M^+ + 1$).

Anál. calc. para $C_{23}H_{32}N_3O_5S_2$: C, 57,48; H, 6,71; N, 5,83; Encontrado: C, 58,0; H, 7,0; N, 5,9.

Ejemplo 10***N*-Butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-etil-2-tiofenocarbonilaminometil)fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida**

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando etilamina y cloruro de 2-tiofenocarboxilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (50 % a 80 % de acetonitrilo acuoso, 30 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (22 mg, 48 %).
IR (pura, cm^{-1}) ν 2960, 1748, 1604, 1436.
RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,17-1,29 (m, 5H), 1,49 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,57 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 3H).
10 RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 13,6, 18,7, 22,2, 30,4, 30,5, 39,3, 42,7, 66,8, 126,9, 127,1, 128,6, 129,1, 129,3, 130,6, 133,2, 137,6, 137,8, 46,1, 150,1, 151,5, 164,6.
EM (ESI^+) m/z : 563,3 ($\text{M}^+ + 1$).
15 Anál. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$: C, 57,62; H, 6,09; N, 4,98; Encontrado: C, 57,8; H, 6,24; N, 5,14.

Ejemplo 11***N*-Butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-acetiletilaminometil)fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida**

- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando etilamina y cloruro de acetilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (45 % a 75 % de acetonitrilo acuoso, 45 min) para proporcionar un jarabe incoloro (31 mg, 80 %).
IR (pura, cm^{-1}) ν 2960, 1748, 1619, 1459.
25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,07-1,24 (m, 5H), 1,42 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,15 y rotámero a 2,03 (s, 3H), 2,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,89 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,91 y rotámero a 4,04 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,49 y rotámero a 4,52 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,16-7,33 (m, 3H), 7,75 (s, 1H).
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 12,8, 13,6, 13,9, 18,7, 21,6, 22,2, 29,8, 30,4, 33,1, 39,2, 41,1, 44,7, 49,8, 51,2, 66,1, 66,6, 126,4, 127,0, 127,1, 129,1, 128,2, 128,6, 129,0, 131,6, 133,7, 134,6, 137,1, 137,5, 144,1, 145,7, 150,6, 150,7, 151,7, 152,1, 172,1, 172,7. EM (ESI^+) m/z : 495,2 ($\text{M}^+ + 1$).
30 Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C, 58,3; H, 6,9; N, 5,7; Encontrado: C, 58,3; H, 7,1; N, 5,8.

Ejemplo 12***N*-Butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-etiloxicarbonilmetilaminometil)fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida**

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando metilamina y cloroformiato de etilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (45 % a 75 % de acetonitrilo acuoso, 40 min, fase inversa) para proporcionar un aceite incoloro (24 mg, 60 %).
40 IR (pura, cm^{-1}) ν 2959, 1750, 1671, 1458.
RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,16-1,29 (m, 5H), 1,46 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,97 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,20 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,24-7,39 (m, 4H), 7,82 (s, 1H).
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 13,6, 14,5, 18,7, 22,2, 30,4, 35,5, 39,3, 53,4, 62,2, 66,2, 127,4, 127,6, 128,3, 128,5, 129,3, 131,6, 134,0, 137,4, 144,4, 150,7, 150,9, 157,7. EM (ESI^+) m/z : 511,3 ($\text{M}^+ + 1$).
45 Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 56,5; H, 6,7; N, 5,5; Encontrado: C, 56,61; H, 6,78; N, 5,39.

Ejemplo 13***N*-Butiloxicarbonil-3-[3-[(etoxicarbonilcarbonilmetilaminometil)-fenil]-5-iso-butiltiofeno-2-sulfonamida**

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando metilamina y cloruro de etiloxalilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (45 % a 75 % de acetonitrilo acuoso, 40 min, fase inversa) para proporcionar un aceite incoloro (31 mg, 73 %).
55 IR (pura, cm^{-1}) ν 2960, 2159, 2032, 1977, 1747, 1658, 1446.
RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,98 (dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,18-1,41 (m, 5H), 1,53 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 1,7$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,04 y rotámero a 2,91 (s, 3H), 4,05 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,35 (dc, $J = 2,3$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,58 y rotámero a 4,49 (s, 2H), 6,80 y rotámero a 6,78 (s, 1H), 7,26-7,44 (m, 3H), 7,62 (s, 1H).
60 RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 13,6, 13,9, 18,7, 22,2, 30,5, 32,2, 35,5, 39,3, 50,8, 53,5, 62,4, 62,7, 66,6, 66,7, 127,6, 128,2, 128,3, 128,4, 128,6, 128,7, 129,0, 129,5, 131,1, 134,6, 134,8, 135,2, 135,5, 145,3, 145,5, 150,4, 150,6, 151,5, 151,6, 161,7, 162,0, 162,5, 163,5.
EM (ESI^+) m/z : 539,3 ($\text{M}^+ + 1$).
Anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$: C, 55,74; H, 6,36; N, 5,20; Encontrado: C, 55,63; H, 6,39; N, 5,10.

Ejemplo 14***N*-Butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropilcarboxilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida**

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando trifluorometilamina y cloruro de ciclopropanocarbonilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (55 % a 85 % de acetonitrilo acuoso, 40 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (24 mg, 53 %).

IR (pura, cm^{-1}) ν 2961, 1750, 1639, 1458, 1347.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,80-1,01 (m, 11H), 1,08-1,34 (m, 4H), 1,48-1,77 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,02-4,20 (m, 4H), 4,63-4,92 (m, 2H), 6,78-6,83 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 3H), 7,82 (s a, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 8,6, 8,9, 11,8, 13,6, 18,8, 22,3, 30,5, 39,3, 45,9, 46,5, 48,3, 48,9, 49,4, 49,8, 51,6, 66,4, 67,0, 122,3, 126,4, 126,8, 127,2, 127,8, 127,9, 128,4, 128,6, 129,0, 130,9, 131,5, 134,3, 134,9, 136,2, 144,8, 146,0, 150,3, 150,7, 151,3, 152,1, 175,9.

15 EM (ESI $^+$) m/z : 575,3 ($M^+ + 1$).

Anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 53,5; H, 5,87; N, 4,8; Encontrado: C, 53,5; H, 6,2; N, 4,8.

Ejemplo 15***N*-Butiloxicarbonil-3-[3-(acetil-2,2,2-trifluoroetilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando trifluoroetilamina y cloruro de acetilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (45 % a 75 % de acetonitrilo acuoso, 40 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (18 mg, 41 %).

25 IR (pura, cm^{-1}) ν 2961, 1750, 1650, 1466, 1437.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,84-1,02 (m, 9H), 1,26 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 3H), 2,71 (m, 2H), 3,88-4,13 (m, 4H), 4,69-4,74 (m, 2H), 6,79-6,87 (m, 1H), 7,21-7,40 (m, 4H), 7,72 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 13,6, 18,8, 21,7, 21,9, 22,3, 30,5, 39,3, 49,6, 50,1, 50,6, 52,4, 66,5, 67,0, 122,1, 126,2, 126,7, 127,6, 128,3, 128,6, 128,9, 131,4, 134,2, 135,0, 135,6, 136,0, 144,5, 145,8, 150,6, 151,3, 173,2, 173,7.

30 EM (ESI $^+$) m/z : 549,2 ($M^+ + 1$).

Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C, 52,54; H, 5,70; N, 5,11; Encontrado: C, 52,73; H, 5,83; N, 4,99.

Ejemplo 16***N*-Butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-metil-2-tiofenocarbonilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando etilamina y cloruro de 2-tiofenocarbonilo. El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (45 % a 75 % de acetonitrilo acuoso, 40 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (18 mg, 42 %).

40 IR (pura, cm^{-1}) ν 2959, 1748, 1597, 1458, 1345.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,22 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,36 (s a, 3H), 3,99 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,04 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,29-7,48 (m, 6H), 7,93 (s a, 1H).

45 RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 13,6, 18,7, 22,2, 30,4, 38,6, 39,3, 53,5, 66,4, 126,8, 127,7, 128,5, 129,8, 130,4, 131,6, 134,2, 136,6, 137,1, 144,5, 150,8, 151,0, 165,4.

EM (ESI $^+$) m/z : 549,1 ($M^+ + 1$).

Anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$: C, 56,91; H, 5,88; N, 5,10; Encontrado: C, 56,74; H, 5,94; N, 4,96.

Ejemplo 17***N*-Butiloxicarbonil-3-[3-[(2-tiofenosulfonil)etilaminometil]fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General usando la amina apropiada (etilamina) y el cloruro de sulfonilo apropiado en lugar del cloruro de ácido (cloruro de tiofenosulfonilo). El producto en bruto obtenido en la etapa final se purificó por LCMS (50 % a 75 % de acetonitrilo acuoso, 45 min, fase inversa) para proporcionar un jarabe incoloro (27 mg, 57 %).

55 IR (pura, cm^{-1}) ν 3240, 2960, 1750, 1450, 1346.

60 RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,06 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,30 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,11 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,57-7,66 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 13,4, 13,6, 18,7, 22,2, 29,8, 30,3, 30,4, 39,3, 43,7, 66,7, 127,4, 128,0, 128,1, 128,5, 128,8, 131,0, 131,7, 132,1, 136,9, 139,7, 145,6, 150,5, 151,4.

EM (ESI $^+$) m/z : 599 ($M^+ + 1$).

Anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$: C, 52,15; H, 5,72; N, 4,68; Encontrado: C, 52,0; H, 5,8; N, 5,0.

Ejemplo 18***N*-Butiloxicarbonil-3-[3-(formil-*N*-metilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida**

- 5 Una mezcla de 3-(3-metilaminometilfenil)-5-*iso*-butil-*N*-*terc*-butiltiofeno-2-sulfonamida (50 mg, 0,13 mmol, preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Procedimiento general, empleando metilamina) y formiato de amonio (0,4 g, 6,35 mmol) en CH₃CN (2 ml) se calentó a reflujo durante una noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía circular (capa de 1 mm de espesor, gel de sílice 60, 60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en bruto en forma de un jarabe incoloro que se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml). A continuación se añadió anisol (0,1 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se evaporó y se evaporó conjuntamente con acetonitrilo (2 x 6 ml). El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2,5 ml), después de lo cual se añadieron sucesivamente trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmol), y cloroformiato de *n*-butilo (0,033 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, se concentró al vacío y se purificó por LCMS preparativa (elución en gradiente de 40 % a 70 % de acetonitrilo acuoso, 45 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un jarabe incoloro (50 mg, 82 %).
- 10 IR (pura, cm⁻¹) ν 2960, 1746, 1656, 1466.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,19 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,92 y rotámetro a 2,70 (s, 3H), 3,98 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,41 y rotámetro a 4,31 (s, 2H), 6,75 y rotámetro a 6,68 (s, 1H), 7,12-7,33 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,0 (m, 1H).
 20 RMN ¹³C (CDCl₃) δ 13,6, 18,8, 22,2, 29,6, 30,4, 35,2, 39,3, 48,8, 53,4, 66,5, 66,8, 127,4, 127,7, 127,9, 128,4, 128,5, 128,7, 129,2, 129,5, 131,2, 131,5, 134,4, 134,7, 135,7, 144,9, 145,7, 150,5, 150,8, 151,3, 151,5, 163,2, 163,7.
 EM (ESI⁺) *m/z*: 467,3 (M⁺ +1).
 Anál. calc. para C₂₂H₃₀N₂O₅S₂: C, 56,63; H, 6,48; N, 6,0; Encontrado: C, 56,75; H, 6,61; N, 5,99.

Ejemplo 19

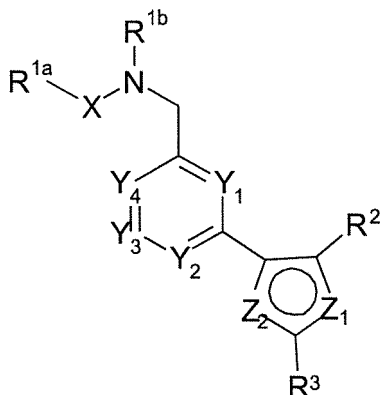
Los compuestos del título de los Ejemplos se sometieron a ensayo en los Ensayos A y B anteriores y se descubrió que exhibían una afinidad por los receptores de AT2 de menos de Ki = 50 nM y una afinidad por los receptores de AT1 de Ki = 1 μ M o mayor.

Ejemplo 20

Los compuestos del título de los Ejemplos se sometieron a ensayo en el Ensayo C anterior y se descubrió que estimulaban notablemente la alcalinización de la mucosa. Este efecto se bloquea por administración conjunta del antagonista selectivo del receptor de AT2 PD123319 (Sigma Chemical Company).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que

X representa -O-, -C(O)- o -S(O)₂-;

R^{1a} y R^{1b} representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, Ar¹, Het¹, alquil C₁₋₃-Ar², alquil C₁₋₃-Het², alcoxi C₁₋₃-Ar³ o alcoxi C₁₋₃-Het³; o, en el caso en el que X representa -C(O)-, R^{1a} también puede representar alcoxi C₁₋₆, -O-Ar⁴, -C(O)-alcoxi C₁₋₆, -C(O)-O-Ar⁵ o -C(O)-O-Het⁴;

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente un grupo arilo C₆₋₁₀, grupo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halo, nitro, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente terminado en -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(R¹²ⁱ)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(R¹²ⁿ)R^{12p};

Het¹, Het², Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un grupo heterocíclico de cuatro a doce miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo heterocíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halo, nitro, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente terminado en -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(R¹²ⁱ)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(R¹²ⁿ)R^{12p};

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 o 2;

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ representan independientemente -CH- o -CF-;

Z₁ representa -CH-, -O-, -S-, -N- o -CH=CH-;

Z₂ representa -CH-, -O-, -S- o -N-;

con la condición de que:

(a) Z₁ y Z₂ no sean iguales;

(b) cuando Z₁ representa -CH=CH-, entonces Z₂ solo pueda representar -CH- o -N-; y

(c) a diferencia del caso específico en el que Z₁ representa -CH=CH- y Z₂ representa -CH-, cuando uno de Z₁ y Z₂ represente -CH-, entonces el otro representa -O- o -S-;

R² representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁴, -S(O)₂N(H)S(O)₂R⁴, -C(O)N(H)S(O)₂R⁴, o, cuando Z₁ representa -CH=CH-, R² puede representar -N(H)S(O)₂N(H)C(O)R⁵ o -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R⁵;

R³ representa alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o di-alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₄;

R⁴ 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

R⁵ representa alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde cada grupo alquilo, y cada parte alquilo de dichos grupos alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquil-arilo, alquil-heterocíclico, alcoxi-arilo y alcoxi-heterocíclico es independientemente un grupo de cadena lineal, de cadena ramificada, cíclico y/o parcialmente cíclico, cada uno de los cuales puede estar saturado o insaturado, y en donde cada grupo alquilo y cada parte alquilo de dichos grupos alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquil-arilo, alquil-heterocíclico, alcoxi-arilo y alcoxi-heterocíclico está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X representa -C(O)- o -S(O)₂-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^{1a} representa hidrógeno, alquilo

C₁₋₅, Ar¹, Het¹, o, en el caso en el que X represente -C(O)-, alcoxi C₁₋₄ o -C(O)-alcoxi C₁₋₃.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{1b} representa alquilo C₁₋₄, grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, Ar¹ opcionalmente sustituido, alquil C₁₋₂-Ar² o alquil C₁₋₂-Het².
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Het¹ es tiofenilo o Het² es piridinilo.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar² es fenilo sin sustituir.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ representan todos -CH-.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z₁ representa -S- o -CH=CH-.
- 20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que Z₁ representa -S-.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z₂ representa -CH-.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ representa alquilo C₁₋₄.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R³ representa *iso*-butilo.
- 30 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, cuando R² representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁴, -S(O)₂N(H)S(O)₂R⁴ o -C(O)N(H)S(O)₂R⁴, R⁴ representa *n*-butoximetilo, *iso*-butoxi o *n*-butoxi.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁴.
- 35 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 en el que R⁴ representa *n*-butoximetilo, *iso*-butoxi o *n*-butoxi.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 en el que R⁴ representa *n*-butoxi.
- 40 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en:
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-bencil-2-tiofenocarbonilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-bencilpentilamidometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - 45 *N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-acetilbencilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-p-tolilbencilamidometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-acetil-p-tolilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-[*N*-(piridin-3-ilmetil)bencilamidometil]fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-[*N*-acetil(piridin-3-ilmetil)aminometil]fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - 50 *N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-metilpentilamidometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-acetilmetilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-etil-2-tiofenocarbonilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-acetiletilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-etiloxicarbonilmetilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - 55 *N*-butiloxicarbonil-3-[3-[(etoxicarbonilcarbonil)metilamino]metil]-fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropilcarboxilamino-metil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(acetil-2,2,2-trifluoroetilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-(*N*-metil-2-tiofenocarbonilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida;
 - N*-butiloxicarbonil-3-[3-[(2-tiofenosulfonil)etilaminometil]fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida; y
 - 60 *N*-butiloxicarbonil-3-[3-(formil-*N*-metilaminometil)fenil]-5-*iso*-butiltiofeno-2-sulfonamida.
19. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 65 20. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente

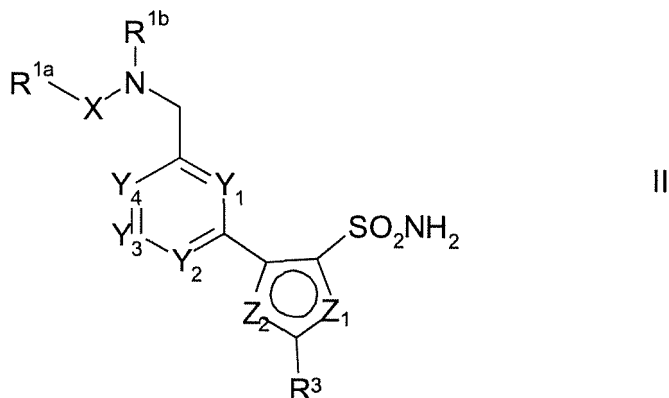
aceptable del mismo, para su uso como un producto farmacéutico.

21. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección en la que se desea y/o requiere el agonismo selectivo del receptor de 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 AngII o una afección en la que se expresan receptores de AT₂ y se desea o requiere su estimulación.
22. El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección en la que se desea y/o requiere el agonismo selectivo del receptor de 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 AngII o una afección en la que se expresan receptores de AT₂ y se desea o requiere su estimulación.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o el uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la afección es del tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular, el tracto respiratorio, los riñones, los ojos, el sistema reproductor femenino (ovulación) o el sistema nervioso central.
24. El compuesto o el uso de acuerdo con la reivindicación 23, en 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 del intestino, pancreatitis, trastornos hepáticos (incluida la hepatitis), enfermedad de la vesícula biliar, insuficiencia orgánica múltiple, sepsis, xerostomía, gastritis, gastroparesis, hiperacidez, un trastorno del tracto biliar, celiaquía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diarrea, estreñimiento, cólico, disfagia, vómitos, náuseas, indigestión, síndrome de Sjögren, trastornos inflamatorios, asma, una enfermedad pulmonar obstructiva (incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neumonitis, hipertensión pulmonar, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, insuficiencia renal, nefritis, hipertensión renal, retinopatía diabética, retinopatía prematura, microvascularización retinal, disfunción ovulatoria, hipertensión, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, arterosclerosis, trombosis arterial, trombosis venosa, disfunción endotelial, lesiones endoteliales, estenosis después de 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 neointimal, disfunciones cognitivas, disfunciones de la ingesta de alimento (apetito/saciedad), sed, apoplejía, hemorragia cerebral, embolia cerebral, infarto cerebral, trastornos hipertróficos, hiperplasia de próstata, trastornos autoinmunes, psoriasis, obesidad, regeneración neuronal, una úlcera, hiperplasia de tejido adiposo, diferenciación y proliferación de células madre, cáncer, apoptosis, tumores, hipertrofia diabética, lesiones neuronales o rechazo de órganos
25. El compuesto o el uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la afección es dispepsia no ulcerosa, síndrome del intestino irritable, insuficiencia orgánica múltiple, hipertensión o insuficiencia cardíaca.
26. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de AT₁, en una mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
27. Un kit de partes que comprende los componentes:
 - (a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables; y
 - (b) una formulación farmacéutica que incluye un antagonista del receptor de AT₁, en una mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables,cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración junto con el otro.
28. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, en una mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
29. Un kit de partes que comprende los componentes:
 - (a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables; y
 - (b) una formulación farmacéutica que incluye un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, en una mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables,cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración junto con

el otro.

30. Un proceso para la preparación de un compuesto como se define en la reivindicación 1, que comprende:

- 5 (i) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ o $-S(O)_2N(H)S(O)_2R^4$, y R^4 es como se define en la reivindicación 1, la reacción de un compuesto de fórmula II,



- 10 en la que R^{1a} , R^{1b} , X, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,



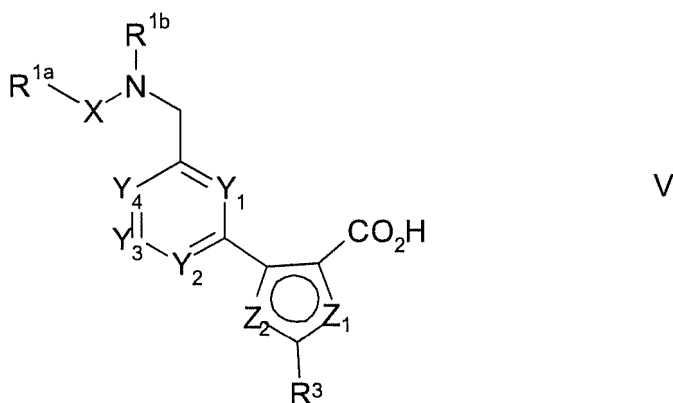
- 15 en la que G representa $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$ (según sea apropiado), L^1 representa un grupo saliente adecuado y R^4 es como se define en la reivindicación 1;

(ii) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^4$ y R^4 representa alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , el acoplamiento de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula IV,



en la que R^{4a} representa alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

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

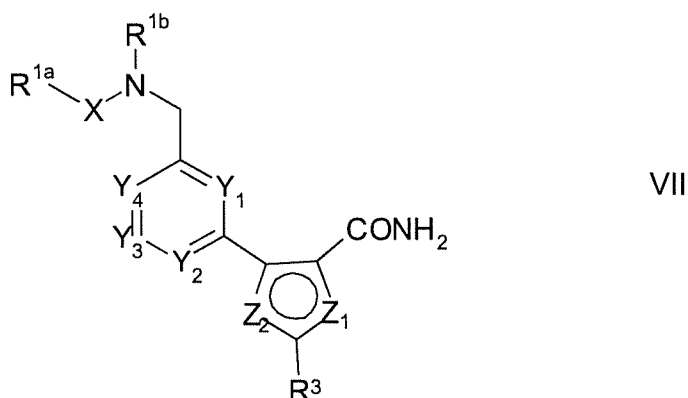


- 30 en la que R^{1a} , R^{1b} , X, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VI,



en la que R^4 es como se define en la reivindicación 1;

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

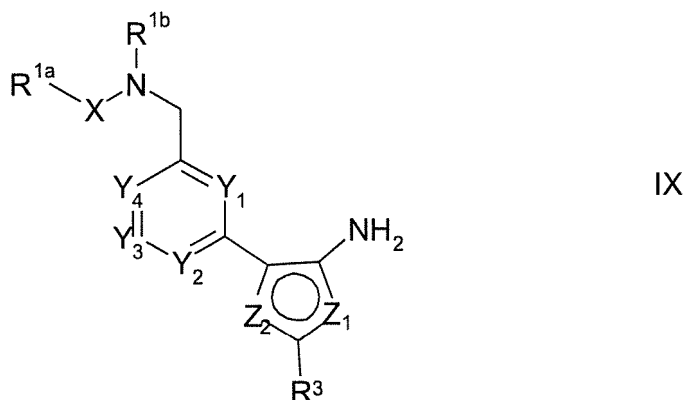


en la que R^{1a} , R^{1b} , X, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VIII,

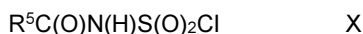


en la que R^4 es como se define en la reivindicación 1;

(v) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-N(H)S(O)_2N(H)C(O)R^5$ y R^5 es como se define en la reivindicación 1, la reacción de un compuesto de fórmula IX,



en la que R^{1a} , R^{1b} , X, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X,



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

(vi) para los compuestos de fórmula I en la que R^2 representa $-N(H)C(O)N(H)S(O)_2R^5$ y R^5 es como se define en la reivindicación 1, la reacción de un compuesto de fórmula IX como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XI,



en la que R^x representa un grupo saliente adecuado y R^5 es como se define en la reivindicación 1;

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



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

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



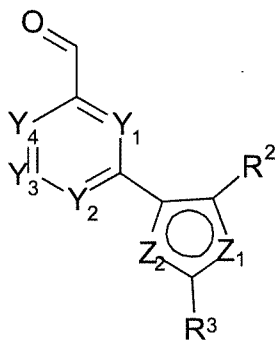
en la que R^{4b} es alquilo C_{1-6} ;

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



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

(x) para los compuestos de fórmula I en la que X representa -O-, la aminación reductora de un compuesto de fórmula XIV,



XIV

en la que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 , R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, en presencia de un compuesto de fórmula XV,



en la que R^{1a} y R^{1b} son como se definen en la reivindicación 1.

31. Un compuesto de fórmula II, V, VII o IX como se define en la reivindicación 30 o un derivado protegido de cualquiera de esos compuestos.