



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 333 409**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/46 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01980288 .3**

(96) Fecha de presentación : **28.08.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1322624**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2003**

(54) Título: **Arilalcano-sulfonamidas dotadas de actividad antagonista de la endotelina.**

(30) Prioridad: **25.09.2000 PCT/EP00/09327**

(73) Titular/es: **Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2010

(72) Inventor/es: **Weller, Thomas;
Bolli, Martin;
Boss, Christoph;
Clozel, Martine y
Fischli, Walter**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2010

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Arilalcano-sulfonamidas dotadas de actividad antagonista de la endotelina.

5 La presente invención versa acerca de arilalcano-sulfonamidas novedosas de la fórmula general I y de su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también versa acerca de aspectos relacionados, incluyendo los procedimientos para la preparación de los compuestos, las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la fórmula general I y especialmente su uso como antagonistas de los receptores de la endotelina.

10 Las endotelinas (ET-1, ET-2 y ET-3) son péptidos de 21 aminoácidos producidos y activos en casi todos los tejidos (Yanagisawa M *et al.*: Nature (1988) 332:411). Las endotelinas son potentes vasoconstrictores e importantes mediadores de las funciones cardiaca, renal, endocrina e inmunitaria (McMillen MA *et al.*: J Am Coll Surg (1995) 180:621). Participan en la broncoconstricción y regulan la liberación de neurotransmisores, en la activación de las 15 células inflamatorias, en la fibrosis, en la proliferación celular y en la diferenciación celular (Rubanyi GM *et al.*: Pharmacol Rev (1994) 46:328).

20 Dos receptores de la endotelina han sido clonados y caracterizados en los mamíferos (ET_A , ET_B) (Arai H *et al.*: Nature (1990) 348:730; Sakurai T *et al.*: Nature (1990) 348:732). El receptor ET_A está caracterizado por una mayor afinidad por ET-1 y ET-2 que por ET-3. Es predominante en las células musculares vasculares lisas y media la vasoconstricción y las respuestas proliferativas (Ohlstein EH *et al.*: Drug Dev Res (1993) 29:108). En cambio, el receptor ET_B tiene afinidad equivalente por los 3 isopéptidos de la endotelina y se enlaza con la forma lineal de la endotelina, la tetra-ala-endotelina, y con la sarafotoxina S6C (Ogawa Y *et al.*: BBRC (1991) 178:248). Este receptor se sitúa en el endotelio vascular y en los músculos lisos, y es también particularmente abundante en el pulmón y el cerebro. El receptor ET_B de las células endoteliales media las respuestas vasodilatadoras transitorias a la ET-1 y la ET-2 por medio 25 de la liberación de óxido nítrico y/o prostaciclina, mientras que el receptor ET_B de las células de los músculos lisos ejerce acciones vasoconstrictoras (Sumner MJ *et al.*: Brit J Pharmacol (1992) 107:858). Los receptores ET_A y ET_B son muy similares en estructura y pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G.

30 Se ha sugerido un papel patofisiológico para la ET-1 en vista de sus niveles aumentados de suero y de tejidos en varias situaciones de enfermedad como la hipertensión, la sepsis, la aterosclerosis, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca congestiva, la insuficiencia renal, la migraña y el asma. En consecuencia, los antagonistas de los receptores de endotelina han sido estudiados extensamente como agentes terapéuticos potenciales. Los antagonistas de los receptores de endotelina han demostrado su eficacia preclínica y/o clínica en diversas enfermedades, como el 35 vasospasmo posterior a una hemorragia subaracnoida, la insuficiencia cardiaca, la hipertensión pulmonar y sistémica, la inflamación neurogénica, la insuficiencia renal y el infarto de miocardio.

40 En la actualidad todavía no se comercializa ningún antagonista de los receptores de endotelina, pero hay varios en ensayos clínicos. Sin embargo, estas moléculas poseen varias debilidades, como una síntesis compleja, baja solubilidad, peso molecular elevado, farmacocinética deficiente o problemas de seguridad (por ejemplo, aumenta la enzima hepática).

45 La actividad inhibidora de los compuestos de la fórmula general I en los receptores de endotelina puede ser demostrada usando los procedimientos de ensayo descritos con posterioridad en el presente documento: *Para la evaluación de la potencia y eficacia de los compuestos de la fórmula general I se usaron los siguientes ensayos:*

1) *Inhibición del enlace de la endotelina con las membranas de células OHC que portan receptores ET humanos*

50 Para los estudios de enlace competitivo, se usaron membranas de células OHC que expresaban receptores recombinantes de ET_A o ET_B . Se prepararon membranas microsómicas de células OCH recombinantes, y el ensayo de enlace se realizó como ha sido descrito previamente (Breu V., *et al.*, FEBS Lett 1993; 334:210).

55 El ensayo se realizó en 200 uL 50 mM de tampón Tris/HCl, pH 7,4, que incluía 25 mM de $MnCl_2$, 1 mM de EDTA y 0,5% (p/v) de ASB en placas de microtitración de polipropileno. Fueron incubadas membranas que contenían 0,5 ug de proteína durante 2 h a 20°C con 8 pM [^{125}I]ET-1 (4000 cpm) y concentraciones crecientes de antagonistas no marcados. Se calcularon los enlaces máximo y mínimo en muestras sin y con 100 nM de ET-1, respectivamente. Después de 2 h, las membranas fueron filtradas sobre placas filtrantes que contenían filtros GF/C (Unifilterplates, de Canberra Packard S.A., Zúrich, Suiza). A cada pocillo se añadieron 50 uL de cóctel de centelleo (MicroScint 20, 60 Canberra Packard S.A., Zúrich, Suiza) y las placas filtrantes fueron contadas en un contador de microplacas (TopCount, Canberra Packard S.A., Zúrich, Suiza).

65 Todos los compuestos del ensayo fueron disueltos y diluidos, y fueron añadidos en DMSO. El ensayo se llevó a cabo en presencia de un 2,5% de DMSO, que se halló que no interfería significativamente con el enlace. La IC_{50} fue calculada como la concentración de antagonista que inhibía el 50% del enlace específico de ET-1. Para los compuestos de referencia, se encontraron los siguientes valores IC_{50} : *células ET_A*: 0,075 nM (n=8) para ET-1 y 118 nM (n=8) para ET-3; *células ET_B*: 0,067 nM (n=8) para ET-1 y 0,092 nM (n=3) para ET-3.

ES 2 333 409 T3

Los valores IC₅₀ obtenidos con los compuestos de la fórmula general I se dan en la Tabla 1.

TABLA 1

5

	Compuesto del Ejemplo	IC ₅₀ ET _A [nM]	IC ₅₀ ET _B [nM]
10	Ejemplo 1	27	6650
15	Ejemplo 2	20	899
20	Ejemplo 5	3	323
25	Ejemplo 7	4	3310
30	Ejemplo 10	9	2410
35	Ejemplo 13	4	3680
40	Ejemplo 14	6	2230
	Ejemplo 19	3	1930
	Ejemplo 29	10	406
	Ejemplo 39	3	261
	Ejemplo 46	7	2360
	Ejemplo 47	24	2720
	Ejemplo 49	4	2490
	Ejemplo 52	5	1770
	Ejemplo 61	10	1140
	Ejemplo 71	115	>10000
	Ejemplo 81	24	824

45 2) *Inhibición de las contracciones inducidas por la endotelina en anillos aórticos aislados de ratas (receptores de ET_A) y en anillos traqueales de ratas (receptores de ET_B)*

La potencia inhibidora funcional de los antagonistas de la endotelina fue evaluada por su inhibición de la contracción inducida por la endotelina-1 en anillos aórticos de ratas (receptores de ET_A) y de la contracción inducida por la sarafotoxina S6c en los anillos traqueales de ratas (receptores de ET_B). Se anestesió ratas Wistar adultas y se las exanguinó. Fueron escindidas la aorta torácica y la tráquea, disecadas y cortadas en anillos de 3-5 mm. Se eliminó el endotelio/epitelio mediante frotamiento suave de la superficie íntima. Cada anillo fue suspendido en un baño de órganos aislados de 10 ml lleno de la solución Krebs-Henseleit (en mM; NaCl 115, KCl 4,7, MgSO₄ 1,2, KH₂PO₄ 1,5, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2,5, glucosa 10) mantenida a 37°C y gaseada con un 95% de O₂ y un 5% de CO₂. Los anillos fueron conectados a transductores de fuerza, y se registró la tensión isométrica (EMKA Technologies SA, París, Francia). Los anillos fueron estirados hasta una tensión de reposo de 3 g (aorta) o de 2 g (tráquea). Se añadieron dosis acumulativas de ET-1 (aorta) o de sarafotoxina S6c (tráquea) después de una incubación de 10 min con el compuesto del ensayo o con su vehículo. La potencia inhibidora funcional del compuesto del ensayo fue evaluada calculando la proporción de concentración, es decir, el desplazamiento hacia la derecha de la EC₅₀ inducida por diferentes concentraciones del compuesto del ensayo. La EC₅₀ es la concentración de endotelina necesaria para obtener una media contracción máxima, pA₂ es el logaritmo negativo de la concentración antagonista que induce un desplazamiento doble en el valor de EC₅₀.

65

ES 2 333 409 T3

Los valores pA₂ obtenidos con los compuestos de la fórmula I se dan en la Tabla 2.

TABLA 2

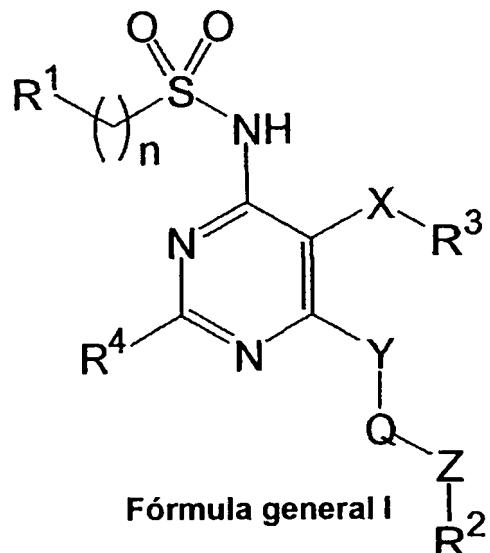
Compuesto del Ejemplo	pA ₂ (anillos aórticos)	pA ₂ (tráquea)
Ejemplo 5	8,38	7,02
Ejemplo 7	8,83	7,07
Ejemplo 8	7,43	-
Ejemplo 34	7,67	-
Ejemplo 61	7,83	7,07
Ejemplo 75	7,76	-

Debido a su capacidad de inhibir el enlace de la endotelina, los compuestos descritos pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con un aumento en la vasoconstricción, la proliferación o la inflamación debidas a la endotelina. Ejemplos de tales enfermedades son la hipertensión, las enfermedades coronarias, la insuficiencia cardiaca, la isquemia renal y miocárdica, la insuficiencia renal, la isquemia cerebral, la demencia, la migraña, la hemorragia subaracnoidea, el síndrome de Raynaud, la hipertensión portal y la hipertensión pulmonar. También pueden usarse para la aterosclerosis, la prevención de la restenosis tras la angioplastia con balón o con stent, la inflamación, la úlcera de estómago y de duodeno, el cáncer, la hipertrofia prostática, la disfunción eréctil, la pérdida auditiva, la amaurosis, la bronquitis crónica, el asma, la septicemia gramnegativa, el shock, la anemia drepanocítica, la glomerulonefritis, el cólico renal, el glaucoma, la terapia y la profilaxis de las complicaciones de la diabetes, las complicaciones de la cirugía vascular o cardiaca o después de un trasplante de órganos, las complicaciones del tratamiento con ciclosporina, el dolor, al igual que otras enfermedades que en la actualidad se conoce que están relacionadas con la endotelina.

Los compuestos pueden ser administrados por vía oral, rectal, parenteral, por ejemplo mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdérmica, o por vía sublingual o como una preparación oftálmica, o administrados como un aerosol. Ejemplos de aplicaciones son cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones administradas por vía oral, supositorios, inyecciones, gotas oculares, pomadas o aerosoles/nebulizadores.

Las aplicaciones preferidas son las administraciones intravenosa, intramuscular u oral, al igual que las gotas oculares. La dosis usada depende del tipo de ingrediente activo específico, de la edad y de los requerimientos del paciente y del tipo de aplicación. Generalmente, se consideran dosis de 0,1 - 50 mg/kg de peso corporal por día. Las preparaciones con compuestos pueden contener excipientes inertes, o también excipientes farmacodinámicamente activos. Los comprimidos o los gránulos, por ejemplo, podrían contener varios agentes aglomerantes, excipientes de carga, sustancias vehiculares o diluyentes.

La presente invención versa acerca de ariletено-sulfonamidas de la fórmula general I,



ES 2 333 409 T3

en la que

R^1 y R^2 representan arilo; heteroarilo;

5 R^3 representa fenilo; fenilo mono-, di- o trisustituido con alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, alquiltio inferior, hidroxi, hidroxi alquilo inferior, ciano, carboxilo, alcanoilo inferior, formilo, benzofaranilo; arilo; heteroarilo;

10 R^4 representa hidrógeno; halógeno; trifluorometilo; alquilo inferior, alquilo inferior-amino; alcoxi inferior; alquilo inferior-sulfono; alquilo inferior-sulfinito; alquiltio inferior; alquiltio inferior-alquilo inferior; hidroxi-alquilo inferior; alquilo inferior-oxi-alquilo inferior; hidroxi-alquilo inferior-oxi-alquilo inferior; hidroxi-alquilo inferior-amino; alquilo inferior-amino-alquilo inferior; amino; di-alquilamino inferior; [N-(hidroxi-alquilo inferior)-N-(alquilo inferior)]-amino; arilo; aril-amino; aril-alquilo inferior-amino; aril-tio; aril-alquilo inferior-tio; ariloxi; aril-alquilo inferior-oxi; aril-alquilo inferior; aril-sulfinito; heteroarilo; heteroarilo-oxi; heteroarilo-alquilo inferior-oxi; heteroaril-amino; heteroaril-alquilo inferior-amino; heteroaril-tio; heteroaril-alquilo inferior-tio; heteroaril-alquilo inferior; heteroaril-sulfinito; heterociclico; heterociclico-alquilo inferior-oxi; heterociclico-amino; heterociclico-alquilo inferior-amino; heterociclico-tio; heterociclico-alquilo inferior-tio; heterociclico-alquilo inferior; heterociclico-sulfinito; cicloalquilo; cicloalquilo-oxi; cicloalquilo-alquilo inferior-amino; cicloalquilo-tio; cicloalquilo-alquilo inferior-tio; cicloalquilo-alquilo inferior; cicloalquilo-sulfinito;

20 X representa oxígeno; azufre; NH; CH₂ o un enlace;

Y representa oxígeno; azufre o -NH-;

25 Z representa oxígeno; azufre, -NH- o un enlace;

Q representa -(CH₂)_k; -(CH₂)_m-C≡C-(CH₂)_p, en el caso de que p represente 0 (cero), de que Z represente un enlace; CH₂-ciclopropileno-CH₂;

30 k representa los números 2, 3, 4, 5 o 6;

m representa los números 1, 2 o 3;

p representa los números 0, 1, 2 o 3;

35 n representa los números 1, 2 o 3;

y diastereómeros puros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereómicos y las mesoformas y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 En las definiciones de la fórmula general I -si no se indica lo contrario-, la expresión “alquilo inferior” o “alcoxi inferior” significa grupos de cadena lineal o ramificada con de uno a siete átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferior y alcoxi inferior son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec.-butoxi y terc.-butoxi. Los grupos alquilendioxi inferior son preferentemente grupos metilen-dioxi, etilen-dioxi, propilen-dioxi y butilen-dioxi. Ejemplos de grupos alcanoilo inferior son acetilo, propanoilo y butanoilo. Alquenilo inferior significa, por ejemplo, vinileno, propenileno y butenileno. Alquenilo inferior y alquinilo inferior significa grupos como etileno, propileno, butileno, 2-metil-propenilo y etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, 2-metil-pentinileno, etc. Alqueniloxi inferior significa aliloxi, viniloxi, propeniloxi y similares. El término *cicloalquilo* significa un anillo de hidrocarburo cíclico saturado con de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, que pueden ser sustituidos con grupos alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquenileno inferior. El término *heterociclico* significa anillos saturados o parcialmente insaturados de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre que pueden ser los mismos o diferentes, anillos que pueden ser adecuadamente sustituidos con alquilo inferior, amino, nitro, hidroxi, alcoxi inferior, por ejemplo piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,4-dioxanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidropirrolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirazolilo, pirazolidinilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, 5-tioxo-1,2,4-oxadiazolilo, 2-oxo-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, etc. (por ejemplo [7]) y derivados sustituidos de tales anillos con sustituyentes, según se apunta más arriba. El término *heteroalilo* significa anillos aromáticos de seis miembros que contienen de uno a cuatro átomos de nitrógeno, anillos aromáticos benzofundidos de seis miembros que contienen de uno a tres átomos de nitrógeno, anillos aromáticos de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno o uno de nitrógeno o uno de azufre, anillos aromáticos benzofundidos de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno o uno de nitrógeno o uno de azufre, anillos aromáticos de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno y de nitrógeno y los derivados benzofundidos de los mismos, anillos aromáticos de cinco miembros que contienen un átomo de azufre y de nitrógeno y los derivados benzofundidos de los mismos, anillos aromáticos de cinco miembros que contienen dos átomos de nitrógeno y los derivados benzofundidos de los mismos, anillos aromáticos de cinco miembros que contienen tres átomos de nitrógeno y los derivados benzofundidos de los mismos o el anillo tetrazolilo; por ejemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazinilo, tiazinilo, tiazolilo,

ES 2 333 409 T3

isotiazolilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, etc., por lo que tales anillos pueden ser sustituidos con alquilo inferior, alquenilo inferior, amino, amino-alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxilo, carboxamidilo, tiomidilo, amidinilo, alcoxi inferior, ciano, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior u otro anillo de heteroarilo (preferentemente tetrazolilo) o heterociclico (preferentemente, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-triazolilo, 5-oxo-1,2,4-tdiazolilo, 5-tioxo-1,2,4-oxadiazolilo o 2-oxo-1,2,3,5-oxatiadiazolilo (por ejemplo [7])). El término *arilo* representa anillos aromáticos no sustituidos, al igual que mono, di o trisustituidos con de 6 a 10 átomos de carbono, como los anillos de fenilo o naftilo, que pueden ser sustituidos con arilo, halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alquinilo inferior-alquilo inferior-oxi, alquenileno inferior, alquilenoxi inferior, alquilenoxi inferior o alquilendioxi inferior formando con el anillo de fenilo un anillo de cinco o seis miembros, hidroxi-alquilo inferior, hidroxi-alquenilo inferior, hidroxi-alquilo inferior-alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, trifluorometilo, trifluorometoxi, cicloalquilo, hidroxi-cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo.

Se entiende que los sustituyentes apuntados con respecto a las expresiones cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo y arilo se han omitido en las definiciones de las fórmulas generales I a V en las reivindicaciones 1 a 11 por razones de claridad, pero las definiciones en las fórmulas I a V y en las reivindicaciones 1 a 11 deberían leerse como si estuvieran incluidos en las mismas.

Compuestos especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula general I en los que R^3 representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con alcoxi inferior, especialmente metoxi, y en los que X representa oxígeno.

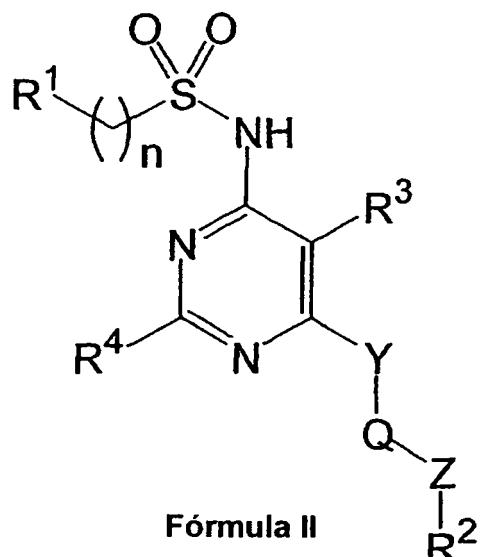
Un segundo grupo de compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son los compuestos en los que R^3 representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con alcoxi inferior, especialmente metoxi, y en los que X , Y y Z representan oxígeno.

Un tercer grupo de compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son los compuestos en los que R^3 representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con alcoxi inferior, especialmente metoxi, y en los que X , Y y Z representan oxígeno y Q representa $-(CH_2)_k-$, siendo $k = 2$ o 3 .

Un cuarto grupo de compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son los compuestos en los que R^2 representa heteroarilo, R^3 representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con alcoxi inferior, especialmente metoxi, y en los que X , Y y Z representan oxígeno y Q representa $-(CH_2)_k-$, siendo $k = 2$ o 3 .

Un quinto grupo de compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son los compuestos en los que R^2 representa heteroarilo, R^3 representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilo alquenilo inferior, metoxi, amino, alquilo inferior-amino, alquilo inferior-tio, hidroxi, hidroximetilo y alcanoilo inferior; X , Y y Z representan oxígeno, Q representa $-(CH_2)_2-$.

Otro grupo de compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula II

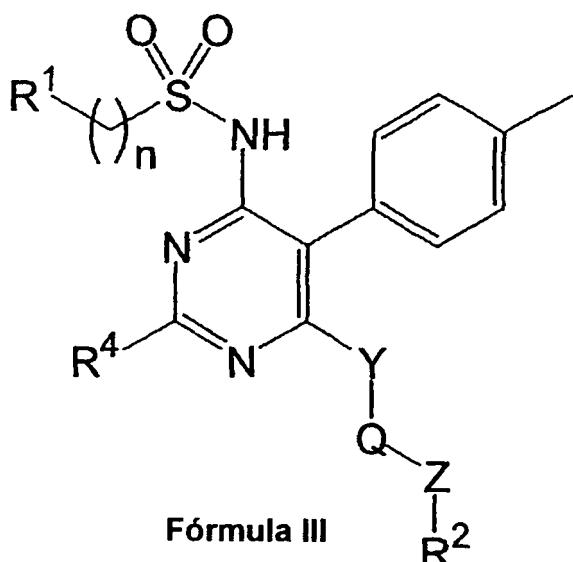


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y , Q , Z y n son según se define en la fórmula general I anterior, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula II.

ES 2 333 409 T3

También preferidos son los compuestos de la fórmula III

5



10

15

20

25

30

Fórmula III

en la que R^1 , R^2 , R^4 , Y , Q , Z y n son según se define en la fórmula general I anterior, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula III.

También preferidos son los compuestos de la fórmula IV

35

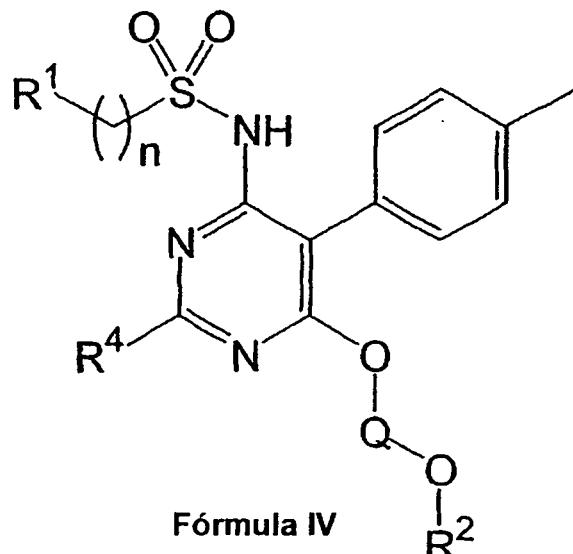
40

45

50

55

Fórmula IV



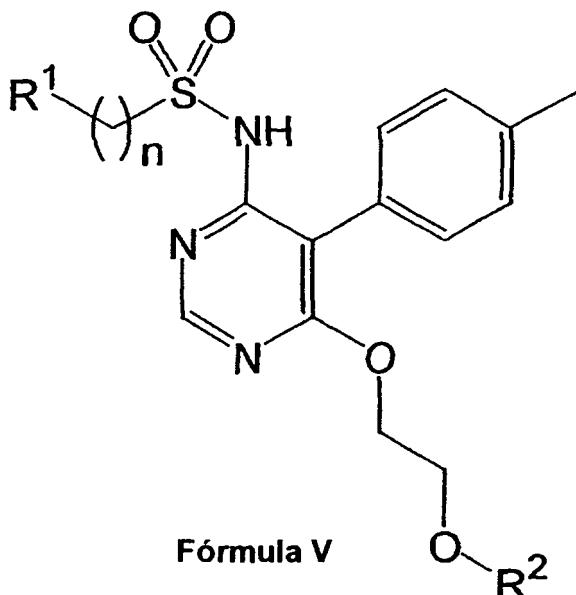
60

en la que R^1 , R^2 , R^4 , Q y n son según se define en la fórmula general I anterior, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula IV.

65

Otro grupo especialmente preferido de compuestos son los compuestos de la fórmula V

5
10
15
20
25



en la que R^1 y R^2 son según se define en la fórmula general I anterior, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

30 Compuestos especialmente preferidos entre el grupo de compuestos de la fórmula V son aquellos en los que R^2 representa heteroarilo.

35 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales bien con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos como los ácidos hidrohalogénicos, por ejemplo el ácido clorhídrico o el bromhídrico; el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido metilsulfónico, el ácido p-toluolsulfónico y similares, o, en caso de que el compuesto de la fórmula I sea de naturaleza acídica con una base inorgánica como una base alcalina o alcalina térrrea, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, etc. Los compuestos de la fórmula general I podrían tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden prepararse en forma de enantiómeros o diastereómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros o diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y también en la mesoforma. La presente invención abarca todas estas formas. Pueden prepararse mezclas de una manera conocida por sí misma, es decir, mediante cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, HPLC, cristalización, etc.

45 Debido a su capacidad de inhibir el enlace de la endotelina, los compuestos descritos de la fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con un aumento en la vasoconstricción, la proliferación o la inflamación debidas a la endotelina. Ejemplos de tales enfermedades son la hipertensión, las enfermedades coronarias, la insuficiencia cardiaca, la isquemia renal y miocárdica, la insuficiencia renal, la isquemia cerebral, la demencia, la migraña, la hemorragia subaracnoidea, el síndrome de Raynaud, la hipertensión portal y la hipertensión pulmonar. También pueden usarse para la aterosclerosis, la prevención de la restenosis tras la angioplastia con balón o con stent, la inflamación, la úlcera de estómago y de duodeno, el cáncer, la hipertrrofia prostática, la disfunción eréctil, la pérdida auditiva, la amaurosis, la bronquitis crónica, el asma, la septicemia gramnegativa, el shock, la anemia drepanocítica, la glomerulonefritis, el cólico renal, el glaucoma, la terapia y la profilaxis de las complicaciones de la diabetes, las complicaciones de la cirugía vascular o cardiaca o después de un trasplante de órganos, las complicaciones del tratamiento con ciclosporina, el dolor, al igual que otras enfermedades que en la actualidad se conoce que están relacionadas con la endotelina.

50 55 Estas composiciones pueden ser administradas en forma enteral u oral, por ejemplo como comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina, emulsiones, soluciones o suspensiones, en forma nasal como nebulizadores o rectalmente en forma de supositorios. Estos compuestos pueden también ser administrados de forma intramuscular, parenteral o intravenosa, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Estas composiciones farmacéuticas pueden contener los compuestos de la fórmula I, al igual que sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con excipientes inorgánicos y/u orgánicos que son habituales en la industria farmacéutica, como la lactosa, el maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o las sales de estos materiales.

60 65 Para las cápsulas de gelatina pueden usarse aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos, etc. Para la preparación de soluciones y jarabes se usan, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, glucosa, etc. Los inyectables

ES 2 333 409 T3

se preparan usando, por ejemplo, agua, polioles, alcoholes, glicerina, aceites vegetales, lecitina, liposomas, etc. Los supositorios se preparan usando aceites naturales o hidrogenados, ceras, ácidos grasos (grasas), polioles líquidos o semilíquidos, etc.

5 Las composiciones pueden contener, además, conservantes, adyuvantes de la estabilización, sustancias adyuvantes o reguladoras de la viscosidad, sustancias adyuvantes de la solubilidad, edulcorantes, tintes, compuestos adyuvantes del sabor, sales para cambiar la presión osmótica, tampón, antioxidantes, etc.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden usarse también en combinación con una o más sustancias terapéuticamente útiles adicionales, por ejemplo α y β bloqueantes como la fentolamina, la fenoxybenzamina, el atenolol, el propranolol, el timolol, el metoprolol, el carteolol, etc.; vasodilatadores como la hidralazina, el minoxidil, la diazoxida, el flosequinano, etc.; antagonistas del calcio, como diltiazem, nicardipina, nimodipina, verapamil, nifedipina, etc.; inhibidores de la ECA como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril, etc.; activadores del potasio como el pinacidil, etc.; antagonistas de la antiotensina II; diuréticos como la hidroclorotiazida, la clorotiazida, la acetolamida, la bumetanida, 15 la furosemida, la metolazona, la clortaldiona, etc.; simpatolíticos como la metildopa, la clonidina, el guanabenz, la reserpina, etc.; y otros compuestos terapéuticos que sirven para tratar la hipertensión sanguínea o cualquier afección cardiaca.

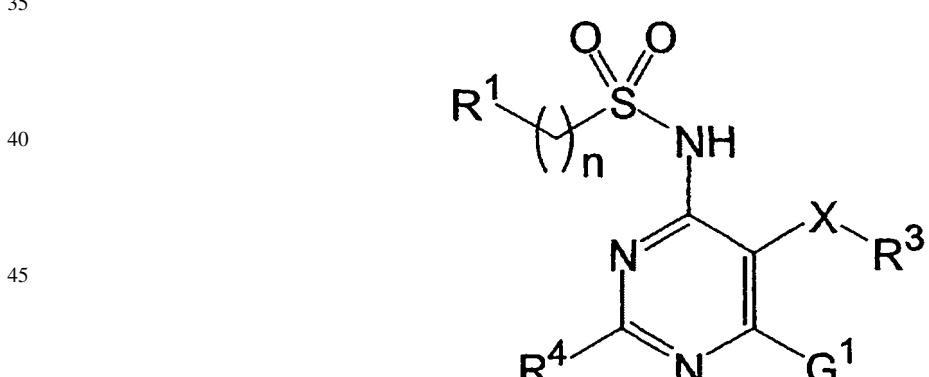
20 La dosis puede variar dentro de límites amplios, pero debería estar adaptada a la situación específica. En general, la dosis dada diariamente en forma oral debería estar entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 3 g, preferentemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1 g, especialmente preferida entre 5 mg y 300 mg, para un adulto con un peso corporal de aproximadamente 70 kg. La dosis debería ser administrada preferentemente en de 1 a 3 dosis al día que sean de igual peso. Como es habitual, los niños deberían recibir dosis inferiores que estén adaptadas al peso corporal y a la edad.

25 Los compuestos de la fórmula general I de la presente invención pueden ser preparados conforme a la secuencia general de reacciones esquematizada más abajo. Por razones de simplicidad y de claridad, a veces únicamente se describen partes de las posibilidades de síntesis que llevan a los compuestos de la fórmula general I. Las referencias bibliográficas dadas entre corchetes [] se presentan al final de esta sección.

30 Posibilidad A

Los compuestos deseados de la fórmula general I pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 1:

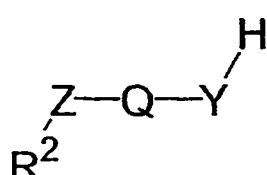
35



Fórmula 1

55 en la que G^1 es un residuo reactivo, preferentemente un átomo de cloro, y en la que los otros símbolos son según se ha definido en la fórmula general I anterior, con un compuesto de la fórmula 2:

60



65 Fórmula 2

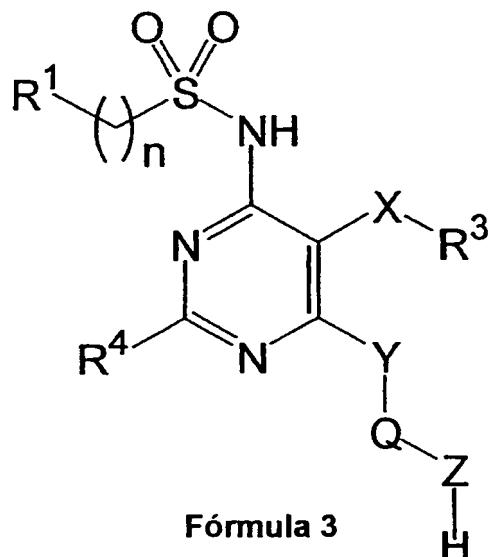
en la que los símbolos son los mismos que los definidos en la fórmula general I anterior, o una sal de la misma.

ES 2 333 409 T3

Posibilidad B

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 3:

5



30

en la que los símbolos son los mismos que los definidos en la fórmula general I anterior, o una sal de la misma, con un compuesto de la fórmula 4:

35

$G^2 - R^2$

Fórmula 4

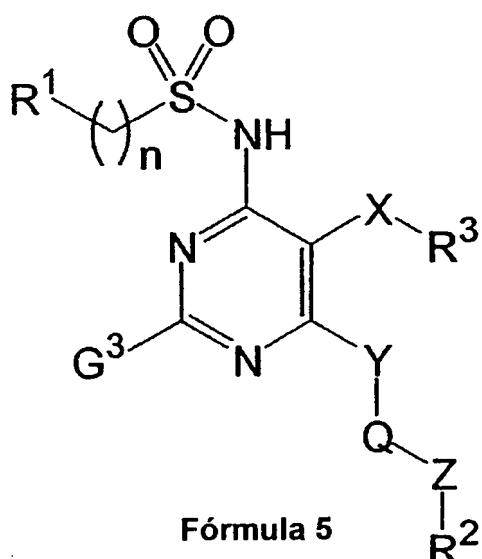
en la que G^2 es un residuo reactivo, como un átomo halógeno, y R^2 es según se ha definido en la fórmula general I anterior.

40

Posibilidad C

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 5:

45



en la que G^3 es un grupo alquilsulfonilo inferior o un grupo fenilsulfonilo o un átomo halógeno, y todos los demás símbolos son los mismos que los definidos en la fórmula general I anterior, o una sal de la misma, con un compuesto de la fórmula 6:

5

H-R⁴

Fórmula 6

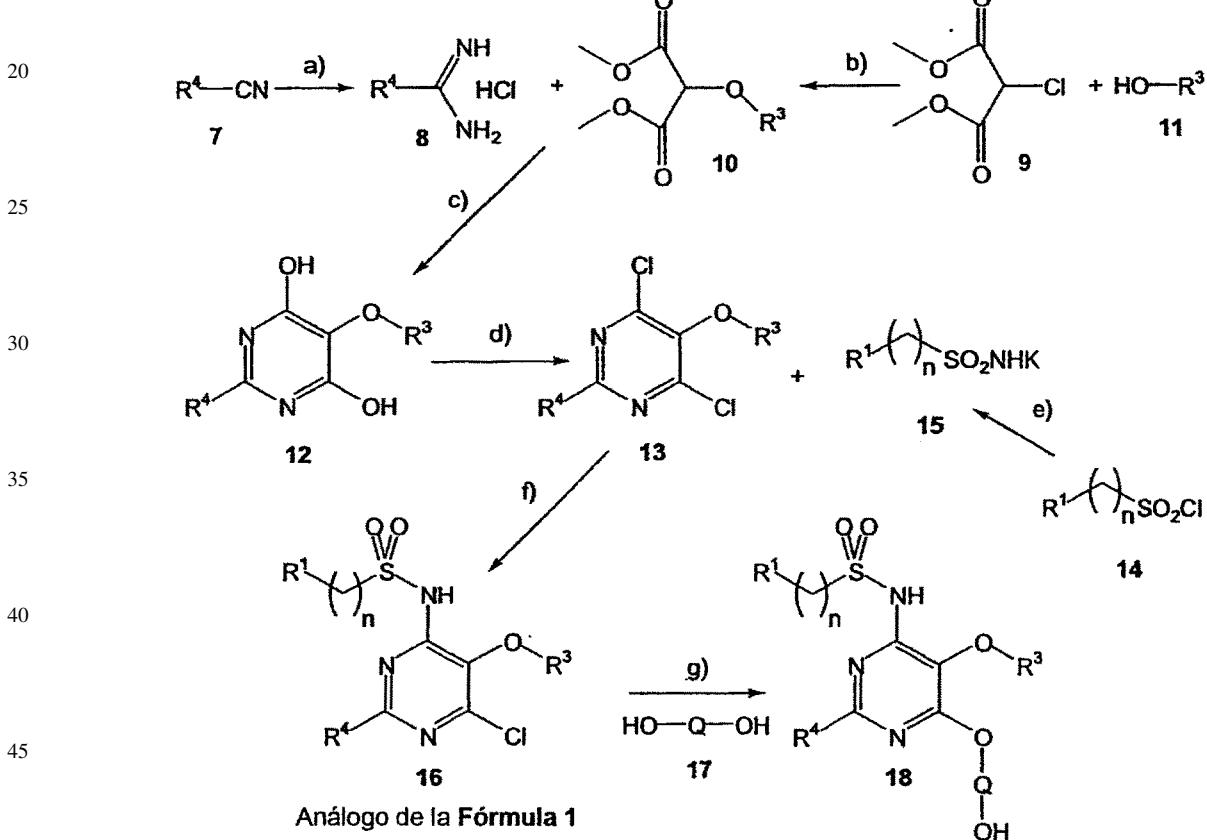
en la que R^4 es según se ha definido en la fórmula general I anterior, o una sal de la misma.

10 Para las posibilidades A a C véase también [5].

15

Esquema 1

Preparación de los precursores 1 y 3, con X, Y y Z representando oxígeno



50

Análogo de la Fórmula 3

55

- a) NaOMe, MeOH luego NH_4Cl o $\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$, luego $\text{HCl}/i\text{-PrOH}$; b) K_2CO_3 , acetona; c) NaOMe, MeOH; d) POCl_3 ; e) NH_3/THF luego KOtBu , MeOH; f) DMSO; g) NaH , THF, DMF;

Las amidinas 8 fueron sintetizadas aplicando metodología estándar [1] mediante la reacción del nitrilo 7 apropiado o bien con metilato de sodio en metanol seguido por la adición de cloruro amónico o mediante la reacción con hexametildisilazano de litio seguido por la adición de ácido clorhídrico en *i*-propanol. Los ésteres malónicos 2-sustituidos 10 fueron preparados según procedimientos publicados [2] haciendo reaccionar dimetilcloromalonato (9) con el alcohol 11 apropiado en acetona y carbamato potásico como base. Los compuestos 10 fueron disueltos en metanol y se añadió metilato sódico, y continuó la agitación durante aproximadamente 30 min seguida por la adición de un derivado de la amidina 8. La agitación a temperatura ambiente continuó otras 8 h. Despues del tratamiento final acidulante, pudieron aislar las 4,6-dihidroxipirimidinas 12 con rendimientos del 70 al 90% [2]. Los compuestos 12 o la forma tautomérica de los mismos fueron transformados en sus derivados diclorados 13 con oxicloruro de fósforo en presencia de N,N-dimetilanilina a temperaturas elevadas (60–120°C) con rendimientos del 40 al 75% [3]. En algunos casos se obtuvieron mejores rendimientos con la adición de PCl_5 o de benzil-trietilamoniocloruro. Los dicloruros 13 se hicieron reaccionar

con un exceso de la sal de sulfonamida potásica 15 apropiada (preparada según la metodología estándar a partir de los sulfocloruros 14 (para la preparación de 14, véanse, por ejemplo, [9], [10]) en DMSO a ta para dar las pirimidinas 16 con rendimientos del 70 al 90% o bien tras la recristalización a partir de AE/éter dietílico o mediante cromatografía con gel de sílice con AE/heptano. Los derivados 16 de la pirimidina son los intermediarios clave que pueden transformarse en los productos finales deseados de la fórmula general I, ya sea aplicando los procedimientos esbozados en la *Posibilidad A*, o pueden ser transformados en los derivados 18 mediante reacción con un compuesto di-hidroxi representado por la fórmula 17 en presencia de una base como el hidruro de sodio en un disolvente como el THF entre la ta y 90°C, y luego pueden ser transformados en los compuestos finales conforme a la fórmula general I aplicando los procedimientos esbozados más arriba en la *Posibilidad B*.

10

Para descripciones experimentales adicionales, véanse [1], [2], [3], [6]. La síntesis de los compuestos siendo X, Y o Z grupos distintos del oxígeno puede llevarse a cabo de maneras análogas.

15

Esquema 2

Preparación del precursor 5, con X, Y y Z representando oxígeno

20

25

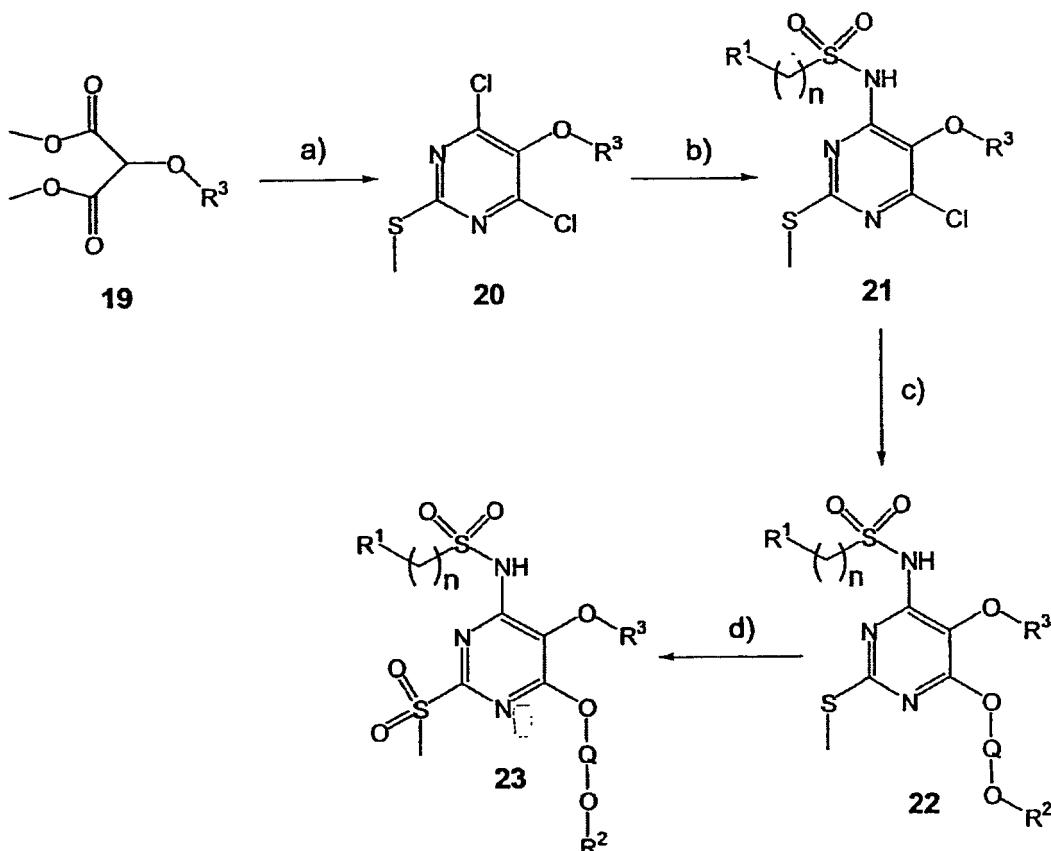
30

35

40

45

50



Análogo de la Fórmula 5

55

- a) i) tiourea, NaOMe, MeOH, ta; ii) CH₃I, DMSO, ta; iii) POCl₃, dimetilanilina, 100 – 120°C; b) R¹-(CH₂)_n-SO₂-NHK, DMSO, ta; c) R²-O-Q-OH, NaH, THF/DMF, ta o 60-80°C o HO-Q-OH, NaH, THF/DMF, ta o 60-80°C seguido por G²-R², NaH, THF, 60-80°C; d) MCPBA, DCM, ta.

60

65

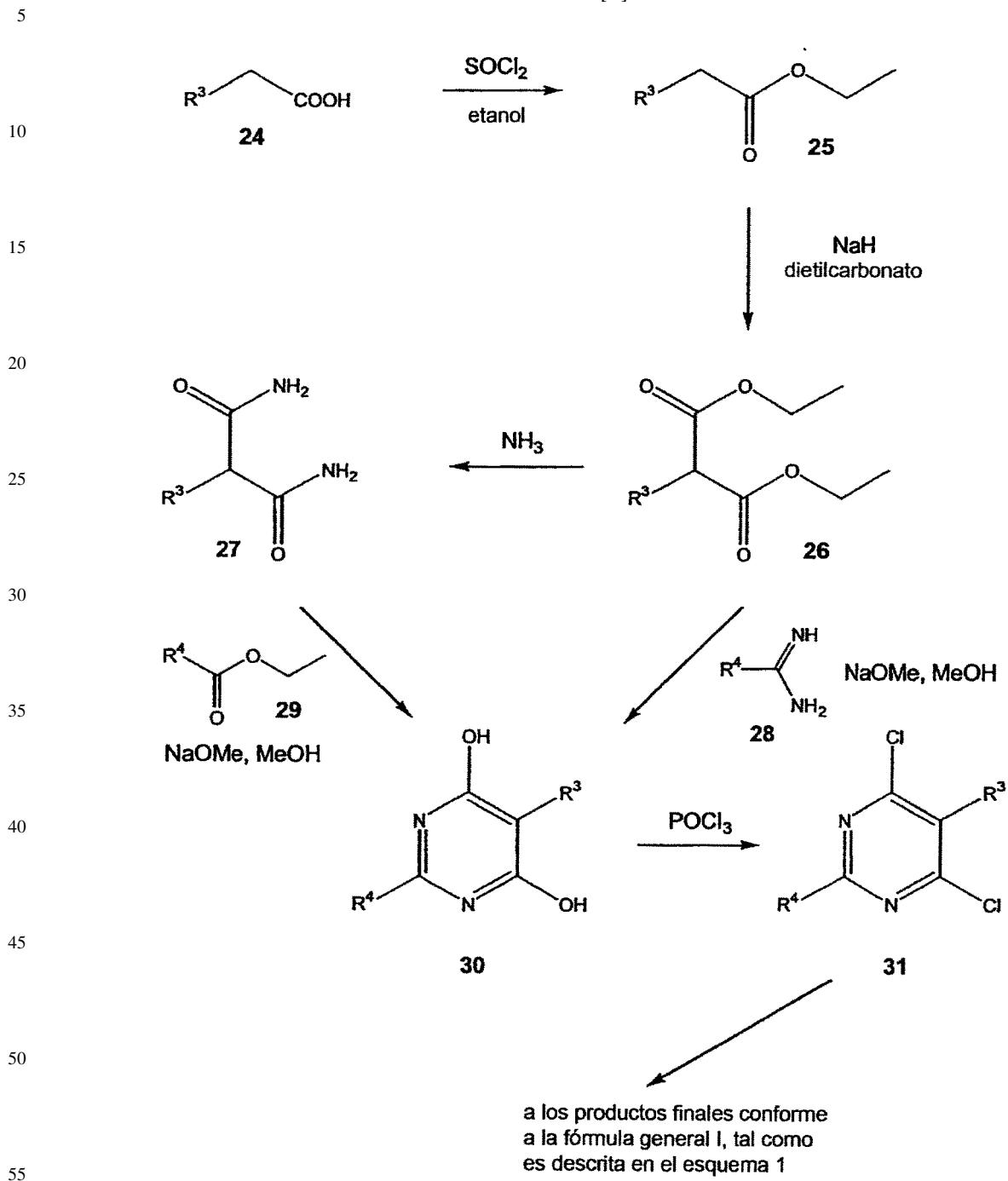
Para descripciones experimentales adicionales, véanse [1], [2], [3], [5], [6]. Para la sustitución del grupo sulfono, véase especialmente [5].

La síntesis de los compuestos siendo X, Y o Z grupos distintos del oxígeno puede llevarse a cabo en procedimientos análogos.

ES 2 333 409 T3

Esquema 3

Preparación de los precursores para la síntesis de los compuestos de la fórmula general I, en la 1ue X representa un enlace [5]



En los esquemas 1 a 3 los símbolos representan lo mismo que se ha definido en la fórmula general I anterior.

[1] W. Göhring, J. Schildknecht, M. Federspiel; *Chimia*, 50 (1996), 538-543.

[2] W. Neidhart, V. Breu, D. Bur, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, M. Müller, H. P. Wessel, H. Ramuz; *Chimia*, 50 (1996), 519 - 524 y las referencias citadas ahí.

[3] W. Neidhart, V. Breu, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, U. Klinkhammer, T. Giller, H. Ramuz; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7 (1997), 2223 - 2228. R. A. Nugent, S. T. Schlachter, M. J. Murphy, G. J. Cleek, T. J. Poel, D. G. Whishka, D. R. Gruber, Y. Yagi, B. J. Keiser, R. A. Olmsted, L. A. Kopta, S. M. Swaney, S. M. Poppe, J. Morris, W. G. Tarpley, R. C. Thomas; *J. Med. Chem.*, 41 (1998), 3793 - 3803.

ES 2 333 409 T3

[4] J. March; *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed., 1994, p. 499 y las referencias citadas ahí.

[5] EP 0 743 307 A1; EP 0 658 548 B1; EP 0 959 072 A1 (Tanabe Seiyaku)

5 [6] EP 0 633 259 B1; EP 0 526 708 A1; WO 96/19459 (F. Hoffmann-LaRoche)

[7] para la síntesis de los heterociclos de 5 miembros, véase: Y. Kohara *et al*; *J. Med. Chem.*, 39 (1996), 5228 - 5235 y las referencias citadas ahí.

10 [8] EP 0 882 719 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd)

[9] Z. Zhong, J. A. Bibbs, W. Yuan, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 113, (1991), 2259-2263

15 [10] D. J. Kempf, L. Codavoci, X. C. Wang, W. E. Kohlbrenner, N. E. Wideburg, A. Saldivar, S. Vasavanonda, K. C. Marsh, P. Bryant, H. L. Sham, B. E. Green, D. A. Betebenner, J. Erikson, D. W. Norbeck, *J. Med. Chem.* 36 (1993), 320-330

Ejemplos de referencia (síntesis de precursores)

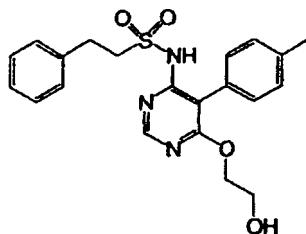
20 Lista de abreviaturas

CiHex	ciclohexano
25 DCM	diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano
30 DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
AE	acetato de etilo
35 Hex	hexano
VE	situación de vacío elevado
40 MCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
min	minutos
ta	temperatura ambiente
45 THF	tetrahidrofurano
sat.	saturado
50 t _R	tiempo de retención

Los siguientes ejemplos de referencia ilustran la invención, pero no limitan en absoluto el ámbito de la misma.

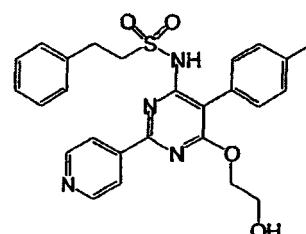
Los siguientes ejemplos fueron preparados conforme al procedimiento descrito más arriba y mostrado en los *Esquemas 1 a 3*. Todos los compuestos fueron caracterizados mediante ¹H-RMN (300 MHz) y, ocasionalmente, mediante ¹³C-RMN (75 MHz) (Varian-Oxford, 300 MHz; los desplazamientos químicos están dados en ppm con respecto al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete; las constantes de acoplamiento J se da en Hz), mediante CL-EM (Waters Micromass; plataforma ZMD con sonda ESI con Alliance 2790 HT; Columna: 2 × 30 mm, Gromsil ODS4, 3 µm, 120A; Gradiente: 0 - 100% de acetonitrilo en agua, 6 min, con 0,05% de ácido fórmico; flujo: 0,45 ml/min; t_R se da en min.), mediante CCF (placas de CCF de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄) y ocasionalmente por punto de fusión. Todas las temperaturas se especifican en °C.

Ejemplo de referencia 1



- a) Se disolvió metilato sódico (17) en metanol (600 ml) a 0°C. Dentro de un lapso de 30 min, se añadió éster dietílico de ácido 2-p-tolil-malónico (24,5 ml, disponible comercialmente en Aldrich), disuelto en 150 ml de metanol.
- 15 Continuó la agitación durante 1 h mientras la mezcla se calentaba lentamente hasta la ta. Se añadió clorhidrato de formamidina (9,9 g, disponible comercialmente en Fluka) y continuó la agitación durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se añadieron 2 M de ácido clorhídrico (200 ml) al residuo, seguido por la adición lenta de 10 M de hidróxido sódico para ajustar el pH a 5. El producto precipitado se separó por filtración y, subsiguientemente, fue lavado con agua y éter dietílico y secado para dar 5-p-tolil-pirimidina-4,6-diol (17,7 g). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, d6-DMSO): 8,0(s, 1H); 7,4(d, 2H); 7,1(d, 2H); 2,25(s, 3H).
- 20 b) Se disolvió 5-p-tolil-pirimidina-4,6-diol (17,2 g) en oxicloruro de fósforo (250 ml) y se añadió N,N-dimetilanilina (25 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h, y después se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua helada y se extrajo con éter dietílico (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1N y con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado fue evaporado. El material crudo marrón fue recristalizado a partir de i-propanol para dar 4,6-dicloro-5-p-tolil-pirimidina (13,5 g). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,78(s, 1H); 7,35(d, 2H); 7,20(d, 2H); 2,41 (s, 3H).
- 25 c) Se preparó cloruro de 2-feniletanosulfonilo oxidando feniletilmercaptano con N-clorosuccinimida siguiendo el procedimiento dado en [9].
- 30 d) Se enfrió una solución de cloruro de 2-feniletanosulfonilo (40,94 g) en THF (250 ml) a -20°C antes de tratarla con amoniaco ac. sat. (50 ml). La suspensión marrón fue agitada a ta durante 16 h. La mezcla se neutralizó con HCl ac. y se evaporó el disolvente orgánico. La suspensión restante se diluyó con agua y se extrajo cuatro veces con AE. Las capas orgánicas fueron combinadas y evaporadas para dar amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (33,06 g) como un sólido anaranjado. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,15-3,21(m, 2H), 3,38-3,45(m, 2H), 4,59(s br, 2H), 7,21-7,37 (m, 5H).
- 35 e) A una solución de amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (33,06 g) en metanol (300 ml) se añadió ter-butilato de potasio (20,03 g). La solución resultante fue agitada durante 15 min antes de ser evaporada. El residuo se lavó con éter dietílico (400 ml) y se secó al vacío elevado para dar una sal potásica del ácido 2-fenil-etanosulfónico (37,93 g) como un polvo anaranjado.
- 40 f) Se agitó a ta una solución de sal potásica del ácido 2-fenil-etanosulfónico (3,0 g), 4,6-dicloro-5-p-tolil-pirimidina (2,15 g) y de la base de Hünig (1,57 ml) en DMSO (50 ml) durante 20 h antes de ser diluida con agua (500 ml) y de ser extraída dos veces con éter dietílico (250 ml). La fase acuosa fue acidulada con ácido acético. La suspensión resultante fue enfriada a 5°C y filtrada. El material sólido se lavó con agua y éter dietílico, y se secó a 40°C bajo vacío elevado para dar (6-cloro-5-p-tolil-pirimidina-4-il)-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (2,08 g) como un polvo gris. CL-EM: $t_R = 5,23$ min, $[M+1]^+ = 388,18$, $[M-1]^- = 386,14$.
- 45 g) Se añadió (6-cloro-5-p-tolil-pirimidina-4-il)-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (850 mg) a una solución de ter-butilato de potasio (1,1 g) en etilenglicol (15 ml). La mezcla fue agitada a 120°C durante 27 h antes de ser diluida con agua (100 ml) y acidulada con ácido cítrico ac. al 10% (13 ml). El precipitado resultante fue recogido, lavado con agua y éter dietílico y secado para dar [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-p-tolil-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (716 mg) como un polvo beis. CL-EM: $t_R = 4,44$ min, $[M+1]^+ = 414,18$, $[M-1]^- = 412,13$.
- 50

Ejemplo de referencia 2



ES 2 333 409 T3

a) A una solución de sodio (0,23 g) en metanol (40 ml) se añadió 4-cianopiridina (10,62 g) a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 6 h, seguida por la adición de cloruro amónico (5,9 g), y la agitación continuó durante otras 10 h. A continuación se añadió éter dietílico (120 ml) y el precipitado fue separado por filtración después de 30 min y lavado una vez con éter dietílico (20 ml). El producto se secó bajo vacío elevado. Se obtuvo clorhidrato de 4-amidino-piridina (14,95 g) como un polvo blanco.

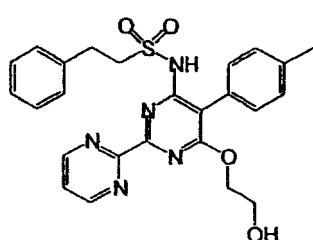
b) Una solución de metilato de sodio (6,8 g) en metanol (200 ml) se enfrió a 0°C. Se agregó lentamente una solución de 2-(p-tolil)-malonato de dietilo (10,3 g) en metanol (50 ml). Al completarse la adición se dejó que la solución alcanzase la ta y se agregó clorhidrato de 4-amidino-piridina (7,57 g). La mezcla se calentó a ta durante 16 h. Al final, se extrajo el disolvente bajo presión reducida y el residuo remanente se disolvió en ácido clorhídrico 2 M. La solución se extrajo con éter dietílico, luego se ajustó a pH 5 con una solución de hidróxido de sodio 10 M. Se formó un precipitado. El precipitado se recogió, se lavó con agua fría y se secó a 60°C bajo vacío elevado. Esto proporcionó 4,6-dihidroxi-2-(4-piridil)-5-(p-tolil)-pirimidina (8,77 g) (o un tautómero) en forma de cristales anaranjados.

15 c) A una mezcla de 5-(p-tolil)- 4,6-dihidroxi-pirimidina (8,0 g) y POCl_3 (100 ml) se agregó dietilamina (25 ml)
 a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h a 60°C. Se separó por destilación el exceso de POCl_3 bajo
 presión reducida. El aceite remanente se disolvió en DCM (300 ml) y se trató con agua (300 ml). La capa acuosa se
 separó y extrajo tres veces con DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron
 sobre MgSO_4 y se evaporaron. El residuo resultante se suspendió en isopropanol. Se recogió el material sólido, se lavó
 con isopropanol y éter dietílico y se secó para dar 4,6-dicloro-2-(4-piridil)-5-(p-tolil)-pirimidina (7,2 g) en forma de
 un polvo cristalino blanco. CL-EM: $t_R = 5,49 \text{ min}$, $[\text{M}+1]^+ = 315,89$.

d) Se agitó una solución de 4,6-dicloro-2-(4-piridil)-5-(p-tolil)-pirimidina, sal potásica de amida de ácido 2-fenil-
etanosulfónico (1,44 g, Ejemplo de referencia 1e) y de la base de Hünig (1 ml) en DMSO (20 ml) a ta durante
24 h antes de diluirla con agua (150) y de extraerla dos veces con éter dietílico. La capa acuosa fue acidulada con
ácido acético. Se recogió el precipitado y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel
de sílice eluyendo con hexano:AE 1:1 para dar (6-cloro-2-piridin-4-il-5-p-tolil-pirimidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-
etanosulfónico (480 mg) como una espuma. CL-EM: $t_R = 5,08$ min, $[M+1]^+ = 465,13$, $[M-1]^- = 462,96$.

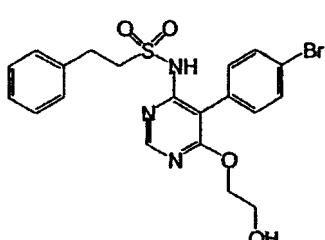
30 e) Se añadió (6-cloro-2-piridin-4-il-5-p-tolil-pirimidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (480 mg) a una
 solución de ter-butilato de potasio (580 mg) en etilenglicol (5 ml). La mezcla fue agitada a 110°C durante 72 h antes
 de ser diluida con agua (100 ml) y acidulada con ácido cítrico ac. al 10% (13 ml). Se recogió el precipitado resultante,
 se lavó con agua y éter dietílico y se secó para dar [6-(2-hidroxi-etoxi)-2-piridin-4-il-5-p-tolil-pirimidin-4-il]-amida
 35 de ácido 2-fenil-etanosulfónico como un polvo beis. Cl.-EM: $t_{\text{b}} = 4.17$ min. $[\text{M}+1]^+ = 491.24$. $[\text{M}-1]^- = 489.08$.

Ejemplo de referencia 3



Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxi)-5-p-tolil-[2,2']bipirimidinil-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico siguiendo los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 2 partiendo de clorhidrato de 2-amidino-pirimidina (por ejemplo, EP 0 526 708 A1). Cl₁-EM; $t_{\text{R}} = 4.42$ min. $[\text{M}+1]^+ = 492.30$, $[\text{M}-1]^- = 490.27$.

Figure 1a-1c, scenario 4



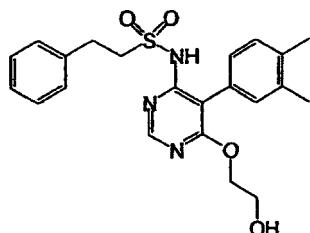
ES 2 333 409 T3

Se preparó [5-(4-bromo-fenil)-6-(2-hidroxi-etoxy)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico en analogía con el Ejemplo de referencia 15 usando éster metílico de ácido 4-bromofenilacético en lugar del éster metílico de ácido 4-clorofenilacético del paso a) y sal potásica de amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico en lugar de la amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico del paso d). CL-EM: $t_R = 4,60$ min, $[M+1]^+ = 480,07$, $[M-1]^- = 475,76$.

5

Ejemplo de referencia 5

10



15

30

a) (En analogía con un procedimiento dado en J. Am. Chem. Soc. 122 (2000), 1360-1370.) A una suspensión de $Pd(OAc)_2$ (455 mg), 2-(di-ter-butilfosfino)-bifenilo (1,21 g) y K_3PO_4 (39,6 g) en THF (200 ml) se añadieron dimetilmalonato (12,85 g) y 1-bromo-3,4-dimetil-benceno (15,0 g) en atmósfera de argón. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h, se enfrió a t_a, se diluyó con AE (300 ml) y se filtró. El filtrado fue evaporado y el aceite marrón resultante fue purificado sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 4:1 a 1:1 para dar éster dimetílico de ácido 2-(3,4-dimetil-fenil)-malónico (16,2 g) como un aceite incoloro de cristalización lenta. ¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 2,25(s, 3H), 2,26(s, 3H), 3,75(s, 6H), 4,59 (s, 1H), 7,10-7,20(m, 3H).

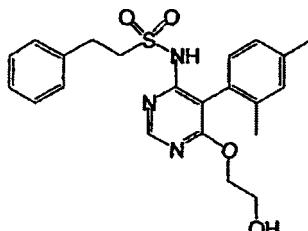
25

b) Se preparó [5-(3,4-dimetil-fenil)-6-(2-hidroxi-etoxy)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico usando el anterior éster dimetílico de ácido 2-(3,4-dimetil-fenil)-malónico en analogía con el Ejemplo de referencia 1. CL-EM: $t_R = 4,61$ min, $[M+1]^+ = 428,19$, $[M-1]^- = 426,07$.

35

Ejemplo de referencia 6

40



45

50

a) (En analogía con un procedimiento dado en J. Am. Chem. Soc. 122 (2000), 1360-1370.) A una suspensión de $Pd(OAc)_2$ (758 mg), 2-(di-ter-butilfosfino)-bifenilo (2,02 g) y K_3PO_4 (65,95 g) en THF (350 ml) se añadieron dimetilmalonato (21,42 g) y 1-bromo-2,4-dimetil-benceno (25 g) en atmósfera de argón. La mezcla se sometió a reflujo durante 96 h, se enfrió a t_a, se diluyó con AE (300 ml) y se filtró. El filtrado fue evaporado y el aceite marrón resultante fue purificado sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 4:1 a 1:1 seguido por destilación (pe 95-100°C a 6,4 Pa) para dar éster dimetílico de ácido 2-(2,4-dimetil-fenil)-malónico (5,66 g) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 2,30(s, 6H), 3,75(s, 6H), 4,87(s, 1 H), 6,98-7,05(m, 2H), 7,25-7,28(m, 1 H).

55

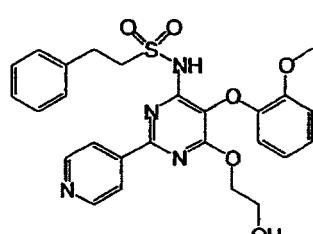
b) Se preparó [5-(2,4-dimetil-fenil)-6-(2-hidroxi-etoxy)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico usando el anterior éster dimetílico de ácido 2-(2,4-dimetil-fenil)-malónico en analogía con el Ejemplo de referencia 1. CL-EM: $t_R = 4,54$ min, $[M+1]^+ = 428,23$, $[M-1]^- = 426,07$.

55

Ejemplo de referencia 7

60

65



ES 2 333 409 T3

5 a) Se añadió lentamente 2-metoxi-fenol (guayacol) (48 ml) a una suspensión agitada de carbonato de potasio (70,8 g) en acetona (480 ml) seguido de calentamiento a 45°C. Luego se agregó dimetilcloromalonato (63,2 ml) en acetona (50 ml) en el término de 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se recogió en agua y se extrajo con DCM. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto oleoso cristalizó a partir de éter ter-butil-metílico para dar dimetil-(2-metoxifenoxi)malonato (86 g).

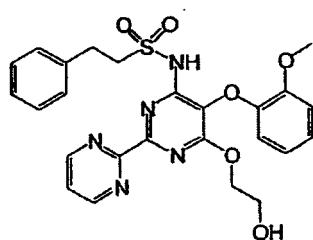
10 b) Se agregó a una solución agitada de metilato de sodio (9,7 g) en metanol (100 ml) una solución de dimetil-(2-metoxifenoxi)malonato (21,7 g) en metanol (50 ml) en el término de 15 minutos y se continuó la agitación durante 30 min seguido de adición de clorhidrato de 4-amidino-piridina (15 g, Ejemplo de referencia 2), seguido de agitación a ta 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo sólido se agitó con éter dietílico. El polvo obtenido se separó por filtración y se disolvió en agua (300 ml). Se agregó ácido acético a pH = 4. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se seco al vacío a 50°C. La 5-(o-metoxifenoxi)-4,6-dihidroxi-2-(4-piridil)-pirimidina (20,1 g, posiblemente también presente como la 5-(o-(metoxifenoxi)-2-(4-piridil)-tetrahidropirimidina-4,6-diona tautomérica) se obtuvo en forma de un polvo blanco.

15 c) Se disolvieron 5-(2-metoxifenoxi)-4,6-dihidroxi-2-(4-piridil)-pirimidina (10 g), N-diisopropiletilamina (11,2 g), cloruro tetraetilamónico (11 g) y pentacloruro de fósforo (13,8 g) en oxicloruro de fósforo (25 ml) y se calentaron a reflujo durante 3 h. La mezcla se evaporó al vacío, se agregó tolueno y la mezcla se evaporó nuevamente. El residuo 20 se recogió en DCM y se vertió en agua helada. Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Después de la recristalización a partir de acetona, se obtuvo 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (6,52 g).

25 d) Se agitó una solución de 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (2 g) y sal potásica de amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (2,82 g, Ejemplo de referencia 1 e) en DMF (50 ml) a ta durante 16 h. Se evaporó el grueso del disolvente antes de diluir con éter dietílico (50 ml). La mezcla fue acidulada con ácido cítrico ac. al 10%. El precipitado que se formó se recogió, se lavó con éter dietílico (100 ml) y se secó para dar [6-cloro-5-(2-metoxifenoxi)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (2,23 g) como un polvo beis. CL-EM: $t_R = 4,93$ min, $[M+1]^+ = 497,22$, $[M-1]^- = 494,96$.

30 e) A una suspensión de NaH (644 mg, 60% en aceite mineral) en DME (15 ml) se añadió etilenglicol (15 ml). Una vez que hubo cesado la evolución de gas, se añadió [6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (800 mg) y la solución resultante se agitó a 90°C durante 16 h. Se añadió una porción adicional de NaH (322 mg) y la agitación prosiguió a 90°C durante 4 d. La mezcla fue diluida con AE (200 ml) y lavada una vez con ácido cítrico ac. al 10% y 3 veces con agua. La fase orgánica fue evaporada y el residuo fue suspendido en éter dietílico. El material sólido fue recogido, se lavó con éter dietílico y se secó para dar [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (513 mg) como un sólido beis. CL-EM: $t_R = 4,05$ min, $[M+1]^+ = 523,10$, $[M-1]^- = 521,24$.

40 Ejemplo de referencia 8



55 a) Se preparó [6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 2-feniletanosulfónico en analogía con el Ejemplo de de referencia 7 a partir de 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2-(2-pirimidinil)-pirimidina (preparada como se da a conocer en [6]) y sal potásica de sulfonamida de 2-feniletano (Ejemplo de referencia 1). CL-EM: $t_R = 4,85$ min, $[M+1]^+ = 498,38$, $[M-1]^- = 496,19$.

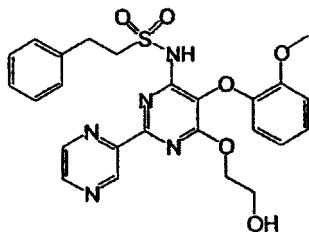
60 b) A una suspensión de NaH (803 mg, dispersión del 60% en aceite mineral) en DMF (15 ml) se añadió cuidadosamente etilenglicol (15 ml). Una vez que hubo cesado la evolución de gas H₂, se añadió [6-cloro-5-(2-metoxifenoxi)-2-(2-pirimidinil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (1 g). La solución resultante se calentó hasta 90°C y se agitó durante 16 h. La solución de color amarillo pálido fue enfriada entonces a ta, diluida con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 ml) y salmuera (50 ml) y evaporada. El residuo remanente fue suspendido en agua (15 ml). El material sólido fue separado por filtración, lavado con metanol (50 ml) seguido por éter dietílico (50 ml) y se secó. Esto dio [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (766 mg) como un sólido blanco. CL-EM: $t_R = 4,32$ min, $[M+1]^+ = 524,47$, $[M-1]^- = 522,29$.

ES 2 333 409 T3

Ejemplo de referencia 9

5

10

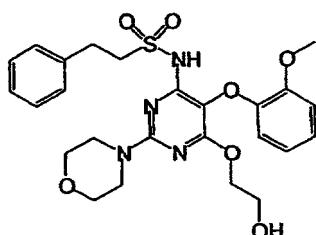


Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-pirazin-2-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etano-sulfónico siguiendo los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 7 a partir de clorhidrato de 2-amidino-pirazina. CL-EM: t_R = 4,37 min, [M+1]⁺ = 524,18, [M-1]⁻ = 522,44.

Ejemplo de referencia 10

20

25

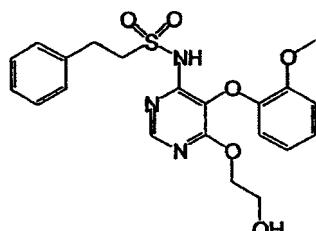


Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etano-sulfónico siguiendo los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 7 a partir de bromhidrato de morfolina-4-carboxamidina. CL-EM: t_R = 4,75 min, [M+1]⁺ = 531,25, [M-1]⁻ = 529,50.

Ejemplo de referencia 11

40

45

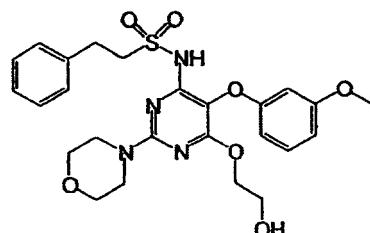


Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etano-sulfónico siguiendo los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 7 a partir de clorhidrato de amidina. CL-EM: t_R = 4,35 min, [M+1]⁺ = 446,15, [M-1]⁻ = 444,11.

Ejemplo de referencia 12

55

60



a) A una solución de 3-metoxifenol (115 g) en acetona (1000 ml) se añadió K₂CO₃ (115 g). La suspensión fue agitada a 40°C durante 15 min. Se añadió una solución de dimetilcloromalonato (133 ml) en acetona a lo largo de un periodo de 45 min. La suspensión marrón resultante fue agitada durante la noche a 70°C. Por último, el disolvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue rebajado en agua (1000 ml) y extraído dos veces con DCM

ES 2 333 409 T3

(500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar dimetil-(3-metoxifenoxy)malonato (230 g) crudo como un aceite anaranjado. El producto no fue purificado adicionalmente.

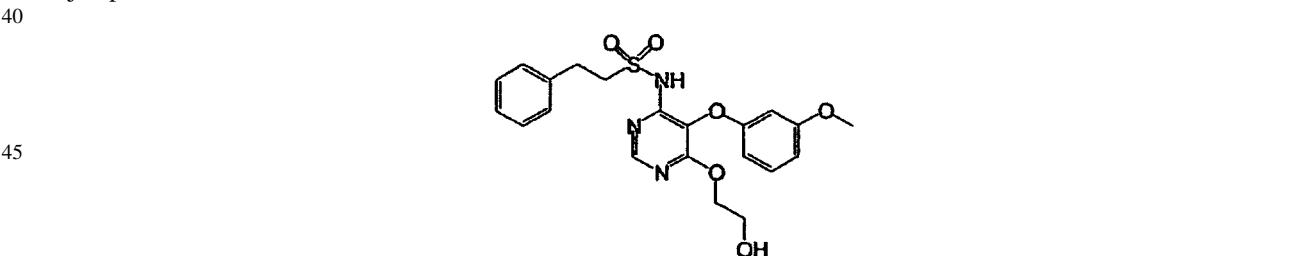
5 b) A una solución de dimetil-(3-metoxifenoxy)-malonato (11,19 g) en metanol (100 ml) se añadió metilato de sodio (6,48 g). La solución amarilla fue agitada durante 6 h a ta. A continuación, se añadió bromhidrato de morfolina-4-carboxamidina (8,40 g), y la mezcla fue agitada a ta durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo fue disuelto en agua (150 ml) y extraído dos veces con éter dietílico (150 ml). La fase acuosa fue acidulada con ácido cítrico ac. al 10%. Se recogió el sólido que se separó, se lavó con agua, se evaporó dos veces a partir de AE, y se secó bajo vacío elevado para dar 5-(3-metoxi-fenoxy)-2-morfolin-4-il-pirimidina-4,6-diol (9,66 g) como un polvo beis. CL-EM: $t_R = 2,88$ min, $[\text{M}+1]^+ = 320,19$, $[\text{M}-1]^- = 318,02$.

10 c) Se añadió 5-(3-metoxi-fenoxy)-2-morfolin-4-il-pirimidina-4,6-diol (9,66 g) porción a porción a una mezcla de POCl_3 (100 ml) y de la base de Hünig (50 ml). La suspensión negra fue calentada hasta 110°C y agitada durante 16 h. 15 Se enfrió la mezcla y se añadió N,N-dimetilanilina antes de proseguir el calentamiento durante otras 24 h. Se evaporó el grueso de los disolventes y el aceite remanente se vertió en agua. La solución oscura fue tratada con carbón vegetal antes de extraerla dos veces con AE (300 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera y agua, secada sobre MgSO_4 y evaporada. El aceite remanente fue cromatografiada sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE. El producto fue recristalizado a partir de 2-propanol. Los cristales de color amarillo pálido se lavaron con éter dietílico para dar 4-[4,6-dicloro-5-(3-metoxifenoxy)-pirimidin-2-il]-morfolina (7,48 g). CL-EM: $t_R = 5,56$ min, $[\text{M}+1]^+ = 355,99$.

20 d) Una solución de 4-[4,6-dicloro-5-(3-metoxi-fenoxy)-pirimidin-2-il]-morfolina (1,0 g) y sal potásica de amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (1,57 g, Ejemplo de referencia 1 e) en DMSO (15 ml) fue agitada a 60°C durante 24 h. La solución fue diluida con agua (75 ml) y extraída dos veces con éter dietílico (75 ml) antes de ser acidulada con ácido cítrico ac. al 10%. La mezcla fue extraída dos veces con AE (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml). El producto precipitó con la evaporación del disolvente. El sólido fue recogido, lavado con éter dietílico y secado para dar [6-cloro-5-(3-metoxi-fenoxy)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (1,28 g) como un polvo blanquecino. CL-EM: $t_R = 5,34$ min, $[\text{M}+1]^+ = 505,12$, $[\text{M}-1]^- = 502,97$.

25 e) Una suspensión de [6-cloro-5-(3-metoxi-fenoxy)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etano-sulfónico (1,27 g) en etilenglicol (12 ml) fue tratada con ter-butilato de potasio (2,82 g). La solución resultante fue agitada a 100°C durante 12 d. la solución se enfrió hasta la ta, se diluyó con ácido cítrico ac. al 10% (150 ml) y se extrajo dos veces con AE (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y se evaporó. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 1:1 a 1:2 para dar [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(3-metoxi-fenoxy)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (1,1 g) como un sólido blanco. CL-EM: $t_R = 4,66$ min, $[\text{M}+1]^+ = 531,20$, $[\text{M}-1]^- = 529,14$.

Ejemplo de referencia 13



50 Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(3-metoxi-fenoxy)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico siguiendo los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 12 partiendo de clorhidrato de formamidina. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 3,14-3,21 (m, 2 H), 3,70-3,74(m, 2H), 3,79(s, 3H), 3,94-4,01(m, 2H), 4,40-4,46(m, 2H), 6,41 (dd, $J=2,4, 8,4, 1\text{H}$), 6,47(t, $J=2,4, 1\text{H}$), 6,66(dd, $J=1,8, 8,4, 1\text{H}$), 7,16-7,32(m, 6H), 8,37(s, 1H); CL-EM: $t_R = 4,33$ min, $[\text{M}+1]^+ = 446,27$, $[\text{M}-1]^- = 444,05$.

Ejemplo de referencia 14



ES 2 333 409 T3

a) Se obtuvo cloruro de 2-tiofen-2-il-etanosulfonilo pariendo de 2-(2-bromo-etyl)-tiofeno comercial siguiendo los procedimientos dados en la bibliografía (J. Am. Chem. Soc. 103 (1981), 1525-1533).

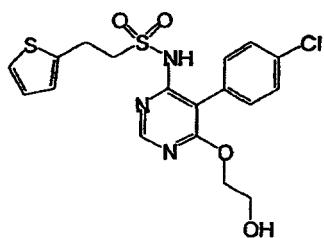
b) Una solución de cloruro de 2-tiofen-2-il-etanosulfonilo crudo (25 g) en THF (400 ml) fue tratada con amoniaco ac. sat. (60 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a t a durante 16 h antes de que fuera neutralizada con HCl ac. al 25% (60 ml). El grueso del THF se evaporó. La solución ac. fue extraída dos veces con AE. La fase orgánica fue lavada con agua y evaporada. El aceite remanente fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 1:1. El producto fue purificado adicionalmente mediante recristalización a partir de éter dietílico/pentano para dar amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico (8,46 g) como cristales blancuzcos. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 3,36-3,50(m, 4H), 4,54(s br, 2H), 6,89-6,92 (m, 1H), 6,95(dd, J=3,5, 5,1, 1 H), 7,20(dd, J=1,1, 5,0, 1 H).

c) Una solución de amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico (3,77 g) en metanol (200 ml) fue tratada con terbutilato de potasio (2,21 g), agitada a t a durante 15 min, evaporada y secada bajo vacío elevado para dar sal potásica de amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico (4,5 g) como un polvo beis.

d) Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-p-tolil-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico usando la anterior sal potásica de amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico siguiendo los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 1. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,42(s, 3H), 3,33-3,41(m, 2H), 3,81-3,86(m, 2H), 3,99-4,07(m, 2H), 4,46-4,51 (m, 2H), 6,82-6,86(m, 1 H), 6,92(dd, J=3,5, 5,1, 1 H), 7,13-7,18(m, 3H), 7,28-7,32(m 2H), 8,51(s, 1H); CL-EM: t_R = 4,18 min, [M+1]⁺ = 420,24, [M-1]⁻ = 418,20.

Ejemplo de referencia 15

25



30

35

a) A 35°C, una solución de éster metílico de ácido 4-clorofenilacético (52 g) en THF (170 ml) fue añadida con cuidado a lo largo de un periodo de 70 min a una suspensión de NaH (15,6 g) en THF seco (550 ml). La agitación prosiguió durante 40 min sin calentar y la temperatura descendió hasta los 29°C. La evolución de gas se había detenido antes de que se añadiera gota a gota dimetilcarbonato (94,8 ml) mientras la temperatura de la mezcla se mantenía a 25-28°C. Una vez que la evolución de gas hubo cesado, la mezcla fue diluida con THF (200 ml) y la agitación prosiguió durante 72 h a t a. La mezcla fue cuidadosamente acidulada con HCl ac. antes de que el grueso del THF se eliminase al vacío. El residuo fue disuelto en éter dietílico (1200 ml), lavado tres veces con HCl ac. 1 N y una vez con salmuera, secado sobre MgSO₄ y evaporado. El residuo formado fue recogido, lavado con éter dietílico y secado para dar éster dimetílico de ácido 2-(4-clorofenil)-malónico (42 g) como cristales blancos.

40

45

b) Una solución de éster dimetílico de ácido 2-(4-clorofenil)-malónico (18,90 g) en metanol (200 ml) fue añadida gota a gota a 0°C a una solución de metilato de sodio (14,60 g) en metanol (150 ml). La mezcla fue agitada durante 1 h a 0°C antes de que fuera añadido clorhidrato de formamidina (7,66 g). La suspensión fue agitada a t a durante 20 h. El disolvente fue eliminado y el residuo fue suspendido en HCl ac. 2 N (200 ml). El pH de la suspensión se ajustó cuidadosamente a 4-5 añadiendo NaOH 10 M (20 ml), y la agitación prosiguió durante 30 min. El precipitado blanco fue recogido, lavado con agua y éter dietílico y secado para dar 5-(4-clorofenil)-pirimidina-4,6-diol (16,44 g) como un polvo blanco. CL-EM: t_R = 2,75 min, [M+H]⁺ = 222,96, [M-H]⁻ = 220,92.

50

55

c) A una suspensión de 5-(4-clorofenil)-pirimidina-4,6-diol (16,44 g) en POCl₃ (165 ml) se añadió con cuidado N,N-dimetilanilina (16,5 ml). La mezcla fue sometida a reflujo durante 1,5 h. La solución verde oscura fue evaporada y el residuo fue vertido en agua helada. La suspensión fue diluida con HCl 2 N (200 ml) y agua (800 ml) y agitada a 2°C durante 1 h. El precipitado fue recogido, lavado con agua y secado para dar 4,6-dicloro-5-(4-clorofenil)-pirimidina (18,66) como un polvo verde pálido.

60

65

d) Una solución de 4,6-dicloro-5-(4-clorofenil)-pirimidina (848 mg, sal potásica de amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico (1,5 g, Ejemplo de referencia 14) y de la base de Hünig (1 ml) en DMSO (20 ml) fue agitada a t a durante 24 h antes de que fuera diluida con agua (200 ml) y extraída dos veces con éter dietílico. La capa acuosa fue acidulada con ácido acético. El precipitado fue recogido, lavado con agua y éter dietílico y secado para dar [6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico (930 mg) como un polvo beis. CL-EM: t_R = 5,01 min, [M+1]⁺ = 413,49, [M-1]⁻ = 411,93.

e) Se añadió [6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico (930 mg) a una solución de ter-butilato de potasio (1,16 g) en etilenglicol (10 ml). La mezcla fue agitada a 110°C durante 12 h antes

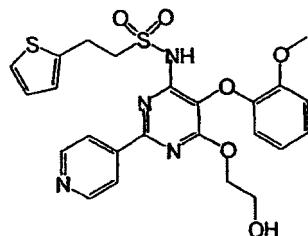
ES 2 333 409 T3

de que fuera diluida con agua (150 ml) y acidulada con ácido cítrico ac. al 10% (13 ml). El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y éter dietílico y se secó para dar (820 mg) de [5-(4-clorofenil)-6-(2-hidroxi-etoxy)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico como un polvo beis. CL-EM: $t_R = 4,43$ min, $[M+1]^+ = 440,01$, $[M-1]^- = 437,99$.

5

Ejemplo de referencia 16

10

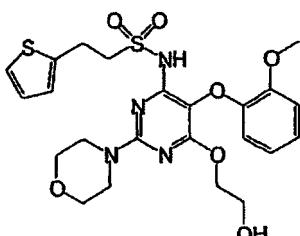


15

20 Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico siguiendo los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 7 usando sal potásica de amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico (Ejemplo de referencia 14). CL-EM: $t_R = 4,00$ min, $[M+1]^+ = 529,29$, $[M-1]^- = 526,97$.

Ejemplo de referencia 17

30

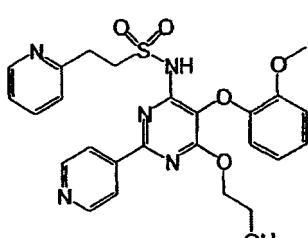


35

40 Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico siguiendo los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 10 usando sal potásica de amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico (Ejemplo de referencia 14). CL-EM: $t_R = 4,62$ min, $[M+1]^+ = 537,21$, $[M-1]^- = 534,96$.

Ejemplo de referencia 18

45



50

55 a) Se preparó clorhidrato de cloruro de 2-piridin-2-il-etanosulfonilo partiendo de ácido 2-piridina-2-etano sulfónico comercial siguiendo el procedimiento dado en J. Med. Chem. 36 (1993), 320-330.

60 b) Se preparó sal potásica de amida de ácido 2-piridin-2-il-etanosulfónico usando el anterior clorhidrato de cloruro de 2-piridin-2-il-etanosulfonilo siguiendo los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 14 b y 14 c.

65 c) Una solución de 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxy)-2-(4-piridil)-pirimidina (1,75 g, Ejemplo de referencia 7) y sal potásica de amida de ácido 2-piridin-2-il-etanosulfónico (1,13 g) en DMSO (30 ml) fue agitada a ta durante 24 h. Se añadió trietilamina (657 mg) y prosiguió la agitación durante otras 96 h antes de que la mezcla fuera diluida con acetato de etilo (150 ml) y lavada con ácido cítrico ac. al 4% y agua. La fase acuosa fue extraída tres veces más con AE. La fase orgánica fue secada sobre MgSO_4 y evaporada. El producto crudo fue purificado mediante chromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AE con un contenido del 0-10% de metanol para dar [6-cloro-5-(2-metoxi-

ES 2 333 409 T3

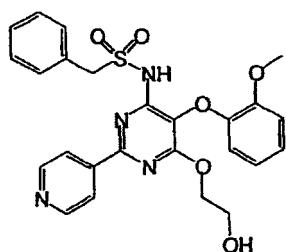
fenoxi)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-piridin-2-il-etanosulfónico (950 mg) como un polvo marrón. CL-EM: $t_R = 3,63$ min, $[M+1]^+ = 498,31$, $[M-1]^- = 496,10$.

- d) A una suspensión de NaH (701 mg, 60% en aceite mineral) en DMF (15 ml) se añadió etilenglicol (15 ml).
 5 Una vez que hubo cesado la evolución de gas, se añadió [6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-piridin-2-il-etanosulfónico (800 mg) y la solución resultante fue agitada a 90°C durante 40 h. La solución fue neutralizada con HCl ac. 2 N (7 ml) antes de ser evaporada. El residuo marrón fue purificado mediante cromatografía sobre placas prep. de CCF con AE:metanol:amoniaco ac. sat. 10:2:1. El producto fue purificado adicionalmente por cristalización a partir de metanol:éter dietílico:pentano para dar [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-piridin-2-il-etanosulfónico (280 mg) como cristales beis.
 10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,36-3,43(m, 2H), 3,86-3,90(m, 2H), 3,94(s, 3H), 4,23-4,30(m, 2H), 4,56-4,62(m, 2H), 6,91(dt, $J_d=1,5$, $J_t=7,7$, 1H, 7,00(dd, $J=1,7$, 8,2, 1 H, 7,08-7,20(m, 4H), 7,57(dt, $J_d=1,8$, $J_t=7,9$, 1H), 8,15(dd, $J=1,7$, 4,6, 2H), 8,43(d, $J=4,4$, 1 H), 8,72(dd, $J=1,7$, 4,6, 2H); CL-EM: $t_R = 3,23$ min, $[M+1]^+ = 524,48$, $[M-1]^- = 522,25$.

15

Ejemplo de referencia 19

20



25

30

a) Se preparó sal potásica de fenil-metanosulfonamida en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 1d y 1e usando cloruro de fenil-metanosulfonilo comercial. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 3,73(s, 2H), 7,13-7,30(m, 5H).

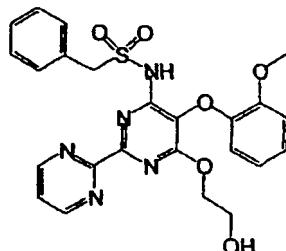
35

b) Se preparó N-[6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-C-fenil-metanosulfonamida en analogía con el Ejemplo de referencia 7 usando la anterior sal potásica de fenil-metanosulfonamida. CL-EM: $t_R = 3,99$ min, $[M+1]^+ = 509,32$, $[M-1]^- = 507,31$.

40

Ejemplo de referencia 20

45



50

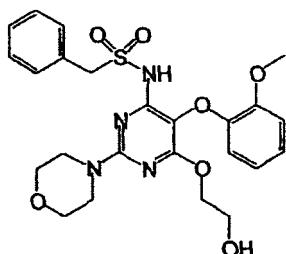
Se preparó N-[6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-C-fenil-metanosulfonamida en analogía con el Ejemplo de referencia 8 usando sal potásica de fenil-metanosulfonamida (Ejemplo de referencia 19). CL-EM: $t_R = 4,15$ min, $[M+1]^+ = 510,34$, $[M-1]^- = 508,54$.

55

Ejemplo de referencia 21

60

65



ES 2 333 409 T3

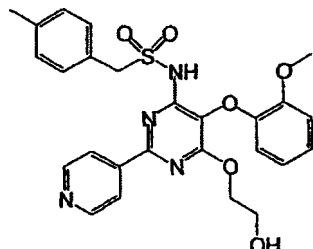
Se preparó N-[6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-C-fenil-metanosulfonamida en analogía con el Ejemplo de referencia 10 usando sal potásica de fenil-metanosulfonamida (Ejemplo de referencia 19). CL-EM: $t_R = 4,54$ min, $[M+1]^+ = 517,32$, $[M-1]^- = 515,07$.

5

Ejemplo de referencia 22

10

15



a) Se preparó cloruro de p-tolil-metanosulfonilo oxidando p-tolil-metanotiol, disponible comercialmente, con N-clorosuccinimida en analogía con el procedimiento dado a conocer en [9].

b) Se preparó sal potásica de p-tolil-metanosulfonamida en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 1d y 1e. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) (sulfonamida): 2,36(s, 3H), 4,27(s, 2H), 4,63(s br, 2H), 7,20(d, $J=7,9$, 2H), 7,30(d, $J=8,1$, 2H).

25

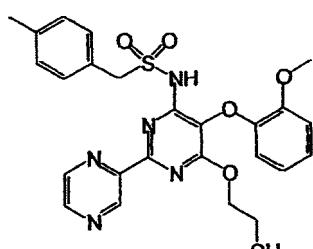
c) Se preparó N-[6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-C-p-tolil-metanosulfonamida usando la anterior sal potásica de p-tolil-metanosulfonamida en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 7. CL-EM: $t_R = 4,18$ min, $[M+1]^+ = 523,22$, $[M-1]^- = 521,19$.

30

Ejemplo de referencia 23

35

40



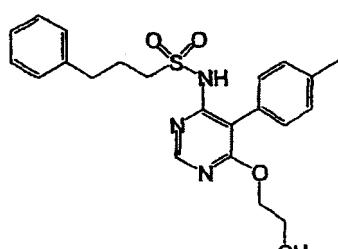
45 Se preparó N-[6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-pirazin-2-il-pirimidin-4-il]-C-p-tolil-metanosulfonamida usando la anterior sal potásica de p-tolil-metanosulfonamida en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 9. CL-EM: $t_R = 4,46$ min, $[M+1]^+ = 524,20$, $[M-1]^- = 521,93$.

50

Ejemplo de referencia 24

55

60



a) Se preparó cloruro de 3-fenil-propano-1-sulfonilo oxidando 3-fenil-propano-1-tiol, disponible comercialmente, con N-clorosuccinimida en analogía con el procedimiento dado a conocer en [9].

65

b) Se preparó sal potásica de amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 1d y 1e. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) (sulfonamida): 2,11-2,23(m, 2H), 2,76(t, $J=7,5$, 2H), 3,05-3,13(m, 2H), 4,85(s br, 2H), 7,14-7,40(m, 5H).

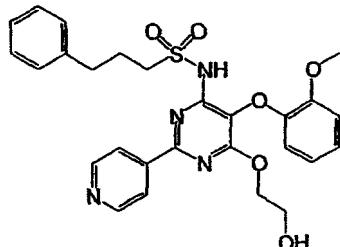
ES 2 333 409 T3

c) Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-p-tolil-pirimidin-4-il]-amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 1 usando la anterior sal potásica de amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico. CL-EM: $t_R = 4,66$ min, $[M+1]^+ = 428,24$, $[M-1]^- = 426,21$.

5

Ejemplo de referencia 25

10



15

20

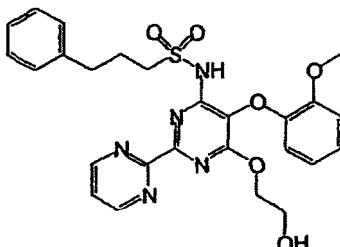
Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia usando la sal potásica de amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico del Ejemplo de referencia 24. CL-EM: $t_R = 4,14$ min, $[M+1]^+ = 537,45$, $[M-1]^- = 535,41$.

25

30

Ejemplo de referencia 26

35



40

45

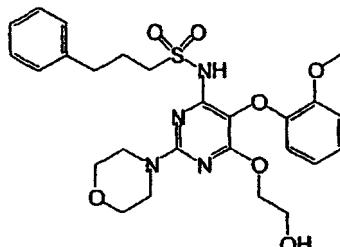
Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 8 usando la sal potásica de amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico del Ejemplo de referencia 24. CL-EM: $t_R = 4,37$ min, $[M+1]^+ = 538,38$, $[M-1]^- = 536,27$.

50

Ejemplo de referencia 27

55

60



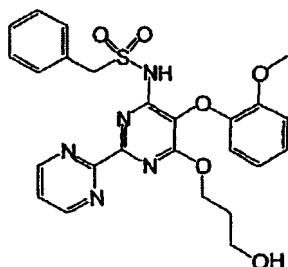
65

Se preparó [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 10 usando la sal potásica de amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico del Ejemplo de referencia 24. CL-EM: $t_R = 4,80$ min, $[M+1]^+ = 545,40$, $[M-1]^- = 543,52$.

Ejemplo de referencia 28

5

10



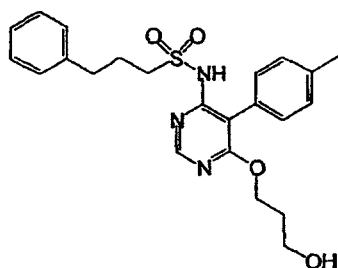
Se preparó N-[6-(3-hidroxi-propoxi)-5-(2-metoxi-fenoxy)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-C-fenil-metanosulfonamida en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 20 usando propano-1,3-diol en lugar de etilenglicol. CL-EM: $t_R = 4,13$ min, $[M+1]^+ = 524,34$, $[M-1]^- = 522,19$.

Ejemplo de referencia 29

20

25

30



Se preparó [6-(3-hidroxi-propoxi)-5-p-tolil-pirimidin-4-il]-amida de ácido 3-fenil-propano-1-sulfónico en analogía con los procedimientos dados en el Ejemplo de referencia 24 usando propano-1,3-diol en lugar de etilenglicol. CL-EM: $t_R = 4,72$ min, $[M+1]^+ = 442,28$, $[M-1]^- = 440,22$.

35

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan en absoluto el ámbito de la misma.

40

45

50

55

Los reactivos siguientes se sintetizaron para preparar los ejemplos enumerados a continuación conforme a los procedimientos de la bibliografía o en analogía con los mismos: 5-bromo-2-cloro-pirimidina (Aust. J. Chem. 17 (1964), 794-802; J. Org. Chem. 25 (1960), 1916-1919); 2,5-dicloro-pirimidina (en analogía con la 5-bromo-2-cloro-pirimidina usando cloro en lugar de bromo); 2-cloro-5-metil-pirimidina (J. Med. Chem. 6 (1963), 697-701; Aust. J. Chem. 30 (1977), 2515-2525); 2-metanosulfonil-5-metoxi-pirimidina (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1999, 3265-3268; J. Org. Chem. 27 (1962), 3614-3617); 2-cloro-5-metilsulfanil-pirimidina (II Farmaco 43 (1988), 277-292; patente francesa 1 549 494 (1968)); 2-metanosulfonil-5-trifluorometil-pirimidina (Tetrahedron Lett. 37 (1996), 1829-1832); la 2-metanosulfonil-4,6-dimetoxi-pirimidina se preparó partiendo de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina usando metodología estándar.

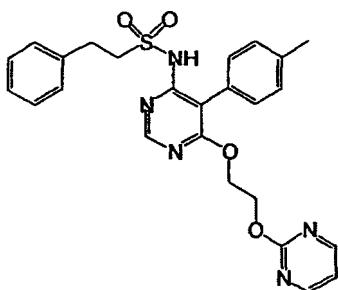
Todos los reactivos restantes constituyen ingredientes disponibles comercialmente.

Ejemplo 1

55

60

65



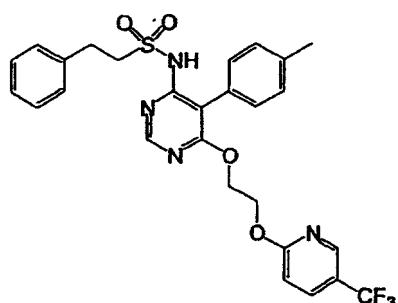
ES 2 333 409 T3

Se añadió THF (25 ml) a hidruro de sodio (50 mg, 60% en aceite mineral), seguido por [6-(2-hidroxi-ethoxi)-5-p-tolil-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (150 mg, Ejemplo de referencia 1). La mezcla fue agitada durante 1 h a ta antes de que se añadiera 2-cloro-pirimidina (86 mg). La agitación prosiguió durante 17 h a 80°C. Se disolvió el disolvente y se añadió éter dietílico (20 ml) al residuo. El precipitado se separó por filtración y se lavó con éter dietílico, se disolvió en agua (20 ml), se aciduló con ácido cítrico y se extrajo dos veces con AE (50 ml). La fase orgánica fue lavada con agua, secada sobre Na₂SO₄ y evaporada. El residuo se suspende 2-propanol (15 ml) y se agita a 70°C durante 10 min y se enfriá hasta 0°C antes de que el material sólido se recoja, se lave con 2-propanol (2 ml) y se seque bajo vacío elevado para dar {6-[2-(pirimidin-2-iloxi)-ethoxi]-5-p-tolil-pirimidin-4-il}-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (133 mg) como un polvo blanco. CL-EM: t_R = 4,97 min, [M+1]⁺ = 492,34, [M-1]⁻ = 490,28.

10

Ejemplo 2

15



20

25

30

35

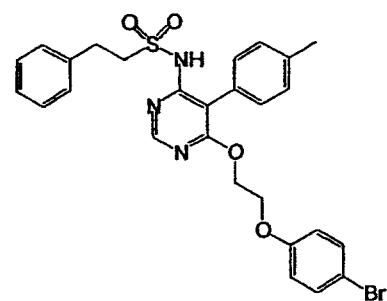
Se añadió THF (15 ml) a hidruro de sodio (27 mg, 60% en aceite mineral), seguido por [6-(2-hidroxi-ethoxi)-5-p-tolil-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (80 mg, Ejemplo de referencia 1). La mezcla fue agitada durante 1 h a ta antes de que se añadiera 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (86 mg). La agitación prosiguió 17 h a 80°C. El disolvente se evaporó, el residuo fue disuelto en agua (20 ml) y se acidificó con ácido cítrico. La suspensión fue tratada con hexano (15 ml). El material sólido se recogió, se lavó con hexano:AE 1:1 (20 ml) y se secó para producir {5-p-tolil-6-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-ethoxi]-pirimidin-4-il}-amida de ácido 2-feniletanosulfónico (96 mg) como un polvo beis. CL-EM: t_R = 5,86 min, [M+1]⁺ = 559,20, [M-1]⁻ = 557,37.

40

Ejemplo 3

45

50



55

60

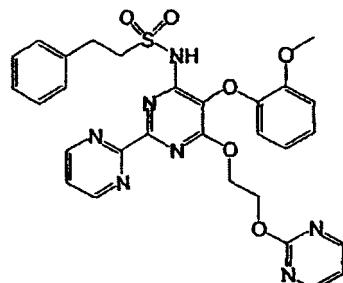
A una suspensión de NaH (17 mg, 60% en aceite mineral) en DME (5 ml) se añadió 2-(4-bromo-fenoxy)-etanol (111 mg). La mezcla fue agitada a 50°C durante 1 h antes de que se añadieran (6-cloro-5-p-tolil-pirimidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (100 mg, Ejemplo de referencia 1f) y ter-butilato de potasio (25 mg). La mezcla fue agitada a 70°C durante 16 h. Se añadió una porción adicional de ter-butilato de potasio (50 mg) y la agitación prosiguió a 70°C durante 12 h y a ta durante 72 h. Se evaporó el disolvente. El residuo fue tratado con agua (40 ml), acidulado con ácido cítrico ac. al 10% y extraído dos veces con AE (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y se evaporó. El producto crudo fue cristalizado a partir de 2-propanol para dar {6-[2-(4-bromo-fenoxy)-ethoxi]-5-p-tolil-pirimidin-4-il}-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico (127 mg) como un polvo beis. CL-EM: t_R = 6,14 min, [M+1]⁺ = 568,38, [M-1]⁻ = 570,15.

65

ES 2 333 409 T3

Ejemplo 4

5



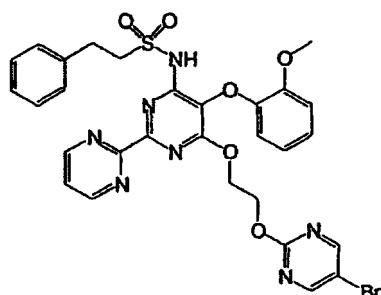
10

15 A una suspensión de NaH (29 mg, dispersión del 60% en aceite mineral) en una mezcla de DMF y THF (2,5 ml de cada uno) se añadió [6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 2-feniletanosulfónico (150 mg). Una vez que hubo cesado la evolución de gas, se añadió 2-cloropirimidina (82 mg). La suspensión de color amarillo pálido resultante fue agitada a 70°C durante 4 h. Fue enfriada hasta la ta, diluida con AE (75 ml) y lavada con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (50 ml) seguido por agua (50 ml). La capa orgánica se evaporó y el residuo remanente fue purificado sobre placas prep. de CCF (gel de sílice, 0,5 mm de espesor de capa), desarrollándose con AE:metanol:amoniaco acuoso sat. 8:2:1. Esto dio {5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[2-(pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-2-(2-pirimidinil)-4-pirimidinil}-amida de ácido 2-feniletanosulfónico como un polvo amarillo pálido. CL-EM: $t_R = 4,60$ min, $[M+1]^+ = 602,69$, $[M-1]^- = 600,43$.

20

Ejemplo 5

30



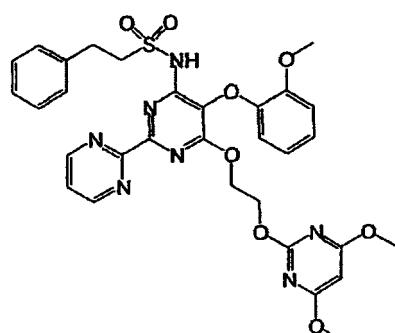
35

40 A una suspensión de NaH (29 mg, dispersión del 60% en aceite mineral) en una mezcla de DMF y THF (2,5 ml de cada uno) se añadió [6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 2-feniletanosulfónico (150 mg). Una vez que hubo cesado la evolución de gas, se añadió 2-cloro-5-bromopirimidina (138 mg). La suspensión anaranjada resultante fue agitada a 70°C durante 4 h. Se añadió una porción adicional de NaH (29 mg, dispersión del 60% en aceite mineral), seguido por 2-cloro-5-bromopirimidina (138 mg). Prosiguieron el calentamiento y la agitación durante 25 h. Finalmente, la mezcla de reacción se enfrió hasta la ta, se diluyó con AE (75 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (50 ml) seguido por agua (50 ml). La capa orgánica se evaporó y el residuo remanente fue purificado sobre placas prep. de CCF (gel de sílice, 0,5 mm de espesor de capa), desarrollándose con AE:metanol:amoniaco acuoso sat. 8:2:1. Esto dio {5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[2-(5-bromopirimidin-2-iloxi)-etoxi]-2-(2-pirimidinil)-4-pirimidinil}-amida de ácido 2-feniletanosulfónico como un polvo amarillo pálido. CL-EM: $t_R = 5,11$ min, $[M+1]^+ = 680,23$, $[M-1]^- = 678,36$.

45

Ejemplo 6

55



60

65

ES 2 333 409 T3

A una suspensión de NaH (29 mg, dispersión del 60% en aceite mineral) en una mezcla de DMF y THF (2,5 ml de cada uno) se añadió [6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-(2-pirimidinil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 2-feniletanosulfónico (150 mg). Una vez que hubo cesado la evolución de gas, se añadió 4,6-dimetoxi-2-metilsulfo-5
 5 nilpirimidina (156 mg). La suspensión amarilla resultante fue agitada a 70°C durante 4 h. Finalmente, la mezcla de reacción se enfrió hasta la ta, se diluyó con AE (75 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (50 ml) seguido por agua (50 ml). La capa orgánica se evaporó y el residuo remanente fue purificado sobre placas prep. de CCF (gel de sílice, 0,5 mm de espesor de capa), desarrollándose con AE:metanol:amoníaco acuoso sat. 8:2:1. Esto dio {5-(2-metoxi-fenoxy)-6- [2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-etoxy]-2-(2-pirimidinil)-4-pirimidinil}-amida de ácido 2-feniletanosulfónico como un polvo amarillo pálido. CL-EM: $t_R = 5,21$ min, $[M+1]^+ = 662,69$, $[M-1]^- = 660,23$.

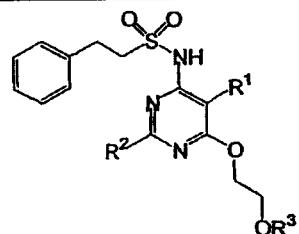
10

Ejemplos 7-86

Los Ejemplos representados en las Tablas 1 a 8 se han preparado en analogía con los Ejemplos 1 a 6 usando los
 15 Ejemplos de referencia 1 a 29 como materiales de inicio.

TABLA 1

20



25

30

35

40

45

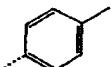
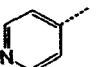
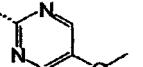
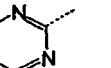
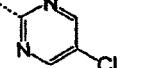
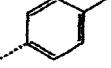
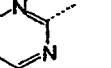
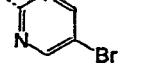
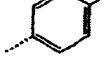
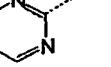
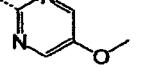
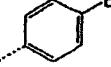
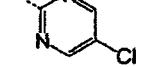
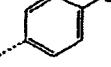
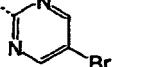
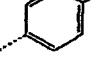
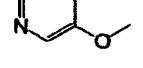
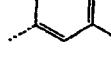
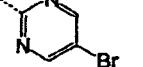
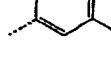
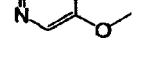
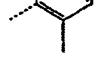
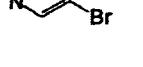
50

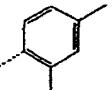
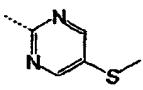
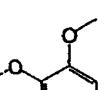
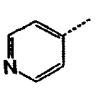
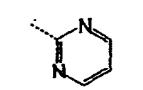
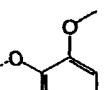
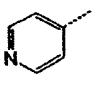
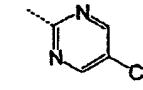
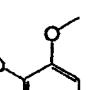
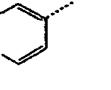
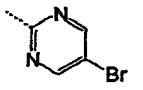
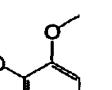
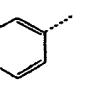
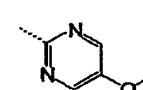
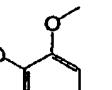
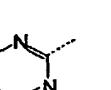
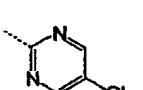
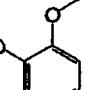
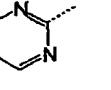
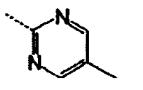
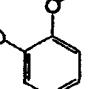
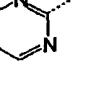
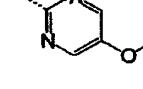
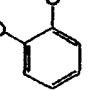
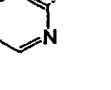
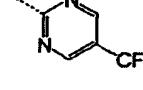
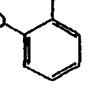
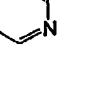
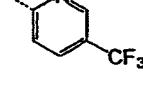
55

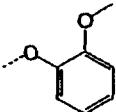
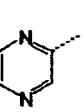
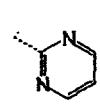
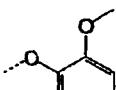
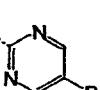
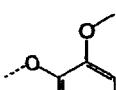
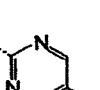
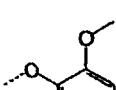
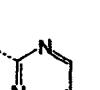
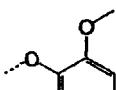
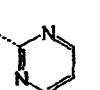
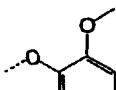
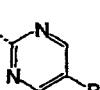
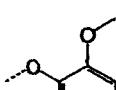
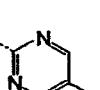
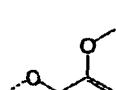
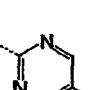
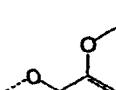
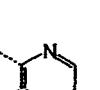
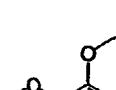
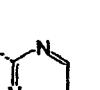
60

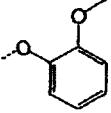
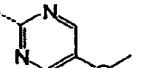
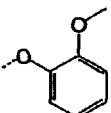
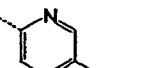
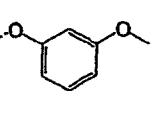
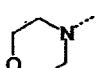
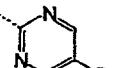
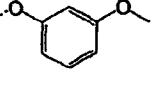
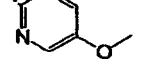
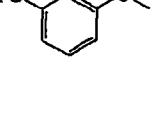
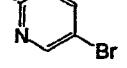
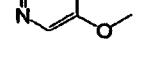
65

Ej. nº	Ej. ref. nº	R^1	R^2	R^3	CL-EM
7	1		H		$t_R = 5,41$ min $[M+H]^+ : 570,22$ $[M-H]^- : 568,16$
8	1		H		$t_R = 5,11$ min $[M+H]^+ : -$ $[M-H]^- : 504,11$
9	2				$t_R = 5,26$ min $[M+H]^+ : 530,32$ $[M-H]^- : -$
10	2				$t_R = 5,21$ min $[M+H]^+ : 647,10$ $[M-H]^- : 646,54$
11	2				$t_R = 4,84$ min $[M+H]^+ : 583,22$ $[M-H]^- : 581,18$

	Ej. n°	Ej. ref. n°	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
5						
10	12	2				$t_R = 4,82 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 599,34$ $[M-H]^- : 597,45$
15	13	3				$t_R = 5,28 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 604,11$ $[M-H]^- : 602,42$
20	14	3				$t_R = 5,33 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 647,96$ $[M-H+2]^- : 647,52$
25	15	3				$t_R = 4,97 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 600,19$ $[M-H]^- : 598,28$
30	16	4		H		$t_R = 5,51 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 589,97$ $[M-H]^- : 587,47$
35	17	4		H		$t_R = 5,56 \text{ min}$ $[M+2+H]^+ : 636,23$ $[M-H]^- : 632,12$
40	18	4		H		$t_R = 5,18 \text{ min}$ $[M+H+2]^+ : 587,88$ $[M-H]^- : 583,91$
45	19	5		H		$t_R = 5,59 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 584,10$ $[M-H+2]^- : 583,54$
50	20	5		H		$t_R = 5,24 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 536,32$ $[M-H]^- : 534,40$
55	21	6		H		$t_R = 5,55 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 584,18$ $[M-H]^- : 582,12$

	Ej. n°	Ej. ref. n°	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
5						
10	22	6		H		$t_R = 5,46 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 552,03$ $[M-H]^- : 550,15$
15	23	7				$t_R = 4,47 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 600,95$ $[M-H]^- : 598,84$
20	24	7				$t_R = 4,97 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 635,16$ $[M-H]^- : 632,99$
25	25	7				$t_R = 5,02 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 679,17$ $[M-H]^- : -$
30	26	7				$t_R = 4,68 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 631,30$ $[M-H]^- : 629,22$
35	27	8				$t_R = 4,90 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 636,17$ $[M-H]^- : 634,43$
40	28	8				$t_R = 4,73 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 614,10$ $[M-H]^- : 612,15$
45	29	8				$t_R = 4,68 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 632,33$ $[M-H]^- : 630,00$
50	30	8				$t_R = 5,08 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 670,19$ $[M-H]^- : 668,34$
55	31	8				$t_R = 5,42 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 669,05$ $[M-H]^- : 666,80$

	Ej. nº	Ej. ref. nº	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
10	32	9				t _R = 4,70 min [M+H] ⁺ : 602,25 [M-H] ⁻ : 600,18
15	33	9				t _R = 5,19 min [M+H+2] ⁺ : 681,96 [M-H] ⁻ : 678,21
20	34	9				t _R = 4,88 min [M+H] ⁺ : 632,24 [M-H] ⁻ : 630,35
25	35	9				t _R = 5,11 min [M+H] ⁺ : 648,57 [M-H] ⁻ : 646,11
30	36	10				t _R = 5,13 min [M+H] ⁺ : 609,31 [M-H] ⁻ : 607,25
35	37	10				t _R = 5,67 min [M+H] ⁺ : 686,92 [M-H] ⁻ : 685,02
40	38	10				t _R = 5,30 min [M+H] ⁺ : 639,30 [M-H] ⁻ : 637,13
45	39	10				t _R = 5,51 min [M+H] ⁺ : 654,92 [M-H] ⁻ : 653,08
50	40	11		H		t _R = 4,84 min [M+Na] ⁺ : 524,32 [M-H] ⁻ : 522,00
55	41	11		H		t _R = 5,38 min [M+H] ⁺ : 601,95 [M-H] ⁻ : 600,33

	Ej. n°	Ej. ref. n°	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
5						
10	42	11		H		t _R = 5,01 min [M+H] ⁺ : 554,14 [M-H] ⁻ : 552,03
15	43	11		H		t _R = 5,75 min [M+H] ⁺ : 591,44 [M-H] ⁻ : 588,99
20	44	12				t _R = 5,52 min [M+H] ⁺ : 687,24 [M-H] ⁻ : 685,44
25	45	12				t _R = 5,18 min [M+H] ⁺ : 639,32 [M-H] ⁻ : 637,14
30	46	13		H		t _R = 5,25 min [M+H] ⁺ : 602,00 [M-H] ⁻ : 599,99
35	47	13		H		t _R = 4,89 min [M+H] ⁺ : 553,98 [M-H] ⁻ : 551,97
40						

45

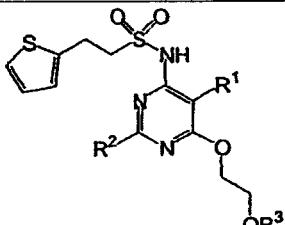
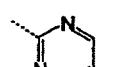
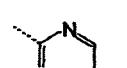
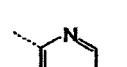
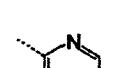
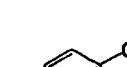
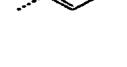
50

55

60

65

TABLA 2

						
5						
10						
15						
20	Ej. n°	Ej. ref. n°	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
25	48	14		H		t _R = 5,24 min [M+H] ⁺ : 532,13 [M-H] ⁻ : 530,35
30	49	14		H		t _R = 5,31 min [M+H] ⁺ : 576,07 [M-H] ⁻ : 574,19
35	50	14		H		t _R = 4,95 min [M+H] ⁺ : 528,17 [M-H] ⁻ : 526,12
40	51	15		H		t _R = 5,28 min [M+H] ⁺ : 552,39 [M-H] ⁻ : 550,27
45	52	15		H		t _R = 5,33 min [M+H+2] ⁺ : 598,29 [M-H] ⁻ : 595,43
50	53	15		H		t _R = 5,07 min [M+H] ⁺ : 532,29 [M-H] ⁻ : 529,95
55	54	15		H		t _R = 4,99 min [M+H] ⁺ : 547,89 [M-H] ⁻ : 545,91

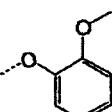
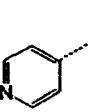
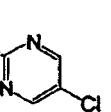
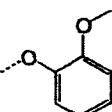
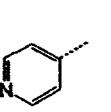
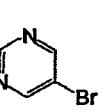
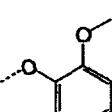
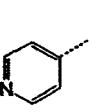
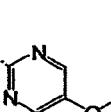
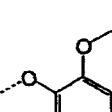
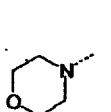
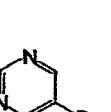
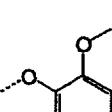
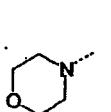
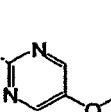
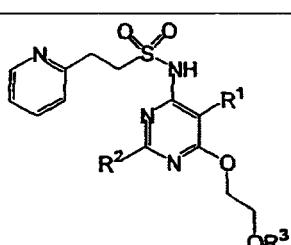
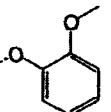
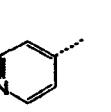
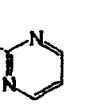
5	Ej. nº	Ej. ref. nº	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
10	55	16				$t_R = 5,07 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 641,16$ $[M-H]^- : 638,75$
15	56	16				$t_R = 4,96 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 685,12$ $[M-H]^- : 683,33$
20	57	16				$t_R = 4,62 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 637,18$ $[M-H]^- : 635,04$
25	58	17				$t_R = 5,56 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 693,12$ $[M-H]^- : 691,31$
30	59	17				$t_R = 5,21 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 645,35$ $[M-H]^- : 643,48$
35						

TABLA 3



55	Ej. nº	Ej. ref. nº	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
60	60	18				$t_R = 3,56 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 602,40$ $[M-H]^- : 600,14$

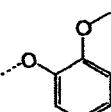
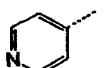
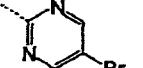
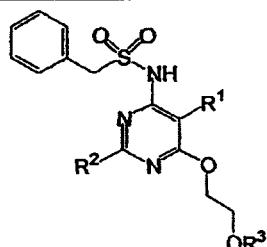
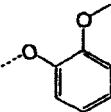
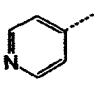
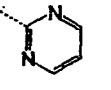
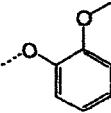
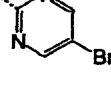
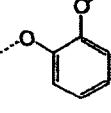
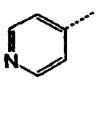
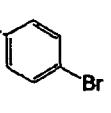
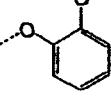
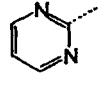
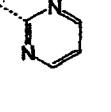
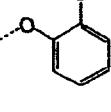
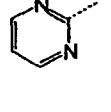
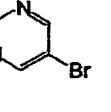
	Ej. nº	Ej. ref. nº	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
10	61	18				$t_R = 4,14 \text{ min}$ $[M+H+2]^+ : 682,26$ $[M-H]^- : 678,23$

TABLA 4



	Ej. nº	Ej. ref. nº	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
40	62	19				$t_R = 4,46 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 587,43$ $[M-H]^- : 585,40$
45	63	19				$t_R = 5,00 \text{ min}$ $[M+H+2]^+ : 667,12$ $[M-H+2]^- : 665,47$
50	64	19				$t_R = 5,71 \text{ min}$ $[M+H+2]^+ : 665,39$ $[M-H+2]^- : 662,71$
55	65	20				$t_R = 4,43 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 588,66$ $[M-H]^- : 586,33$
60	66	20				$t_R = 4,93 \text{ min}$ $[M+H+2]^+ : 668,21$ $[M-H+2]^- : 665,81$

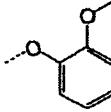
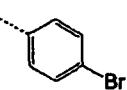
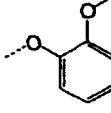
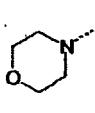
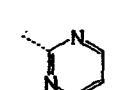
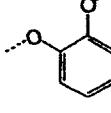
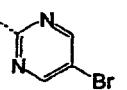
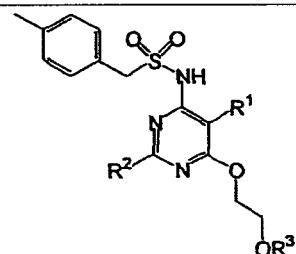
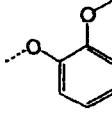
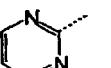
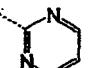
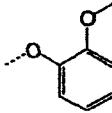
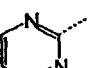
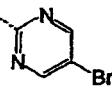
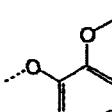
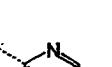
	Ej. nº	Ej. ref. nº	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
10	67	20				$t_R = 5,52 \text{ min}$ [M+H+2] ⁺ : 666,29 [M-H] ⁻ : 662,25
15	68	21				$t_R = 5,01 \text{ min}$ [M+H] ⁺ : 595,27 [M-H] ⁻ : 593,18
20	69	21				$t_R = 5,46 \text{ min}$ [M+H] ⁺ : 673,11 [M-H+2] ⁻ : 673,42

TABLA 5



	Ej. nº	Ej. ref. nº	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
50	70	22				$t_R = 4,58 \text{ min}$ [M+H] ⁺ : 601,39 [M-H] ⁻ : 599,12
55	71	22				$t_R = 5,28 \text{ min}$ [M+H+2] ⁺ : 681,24 [M-H] ⁻ : 677,00
60	72	23				$t_R = 4,76 \text{ min}$ [M+H] ⁺ : 602,20 [M-H] ⁻ : 600,18

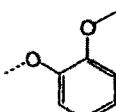
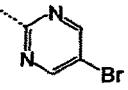
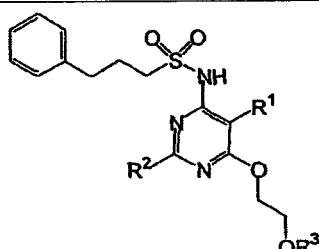
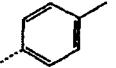
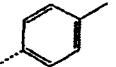
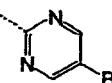
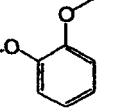
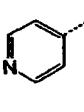
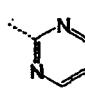
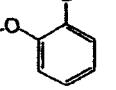
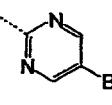
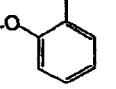
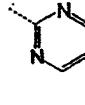
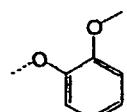
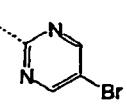
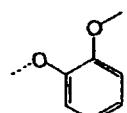
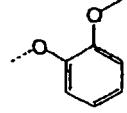
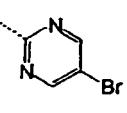
	Ej. n°	Ej. ref. n°	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
10	73	23				t _R = 5,24 min [M+H] ⁺ : 680,13 [M-H] ⁻ : 678,14

TABLA 6



	Ej. n°	Ej. ref. n°	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
40	74	24		H		t _R = 5,13 min [M+H] ⁺ : 506,25 [M-H] ⁻ : 504,26
45	75	24		H		t _R = 5,62 min [M+H+2] ⁺ : 586,33 [M-H] ⁻ : 582,11
50	76	25				t _R = 4,56 min [M+H] ⁺ : 615,53 [M-H] ⁻ : 613,40
55	77	25				t _R = 5,09 min [M+H] ⁺ : 693,22 [M-H] ⁻ : 691,07
60	78	26				t _R = 4,58 min [M+H] ⁺ : 616,54 [M-H] ⁻ : 614,29

	Ej. n°	Ej. ref. n°	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
10	79	26				$t_R = 5,09 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 694,42$ $[M-H]^- : 692,21$
15	80	27				$t_R = 5,20 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 623,37$ $[M-H]^- : 621,19$
20	81	27				$t_R = 5,66 \text{ min}$ $[M+H+2]^+ : 703,51$ $[M-H+2]^- : 701,52$

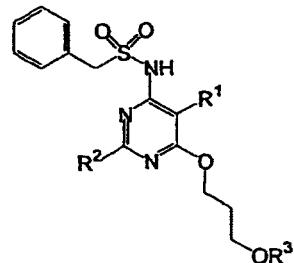
25

TABLA 7

30

35

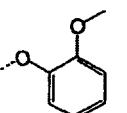
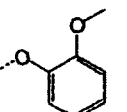
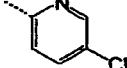
40



45

55

60

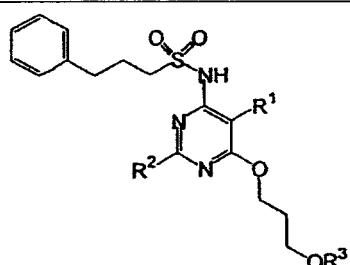
	Ej. n°	Ej. ref. n°	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
50	82	28				$t_R = 4,55 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 602,43$ $[M-H]^- : 600,26$
55	83	28				$t_R = 5,59 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 669,49$ $[M-H]^- : 667,40$

65

ES 2 333 409 T3

TABLA 8

5



10

15

20

	Ej. n°	Ej. ref. n°	R ¹	R ²	R ³	CL-EM
25	84	29		H		$t_R = 5,71 \text{ min}$ $[M+H+2]^+ : 600,18$ $[M-H]^- : 596,05$
30	85	29		H		$t_R = 6,21 \text{ min}$ $[M+H+2]^+ : 598,96$ $[M-H]^- : 594,67$
35	86	29		H		$t_R = 6,16 \text{ min}$ $[M+H]^+ : 587,19$ $[M-H]^- : 584,74$

40

45

50

55

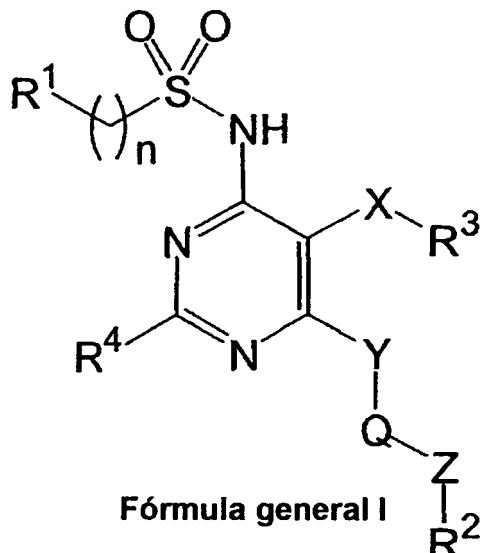
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I

5



en la que

30

 R^1 y R^2 representan arilo; heteroarilo;

35

 R^3 representa fenilo; fenilo mono-, di- o trisustituido con alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, alquiltio inferior, hidroxi, hidroxi alquilo inferior, ciano, carboxilo, alcanoilo inferior, formilo, benzofaranilo; arilo; heteroarilo;

40

 R^4 representa hidrógeno; halógeno; trifluorometilo; alquilo inferior, alquilo inferior-amino; alcoxi inferior; alquilo inferior-sulfono; alquilo inferior -sulfinilo; alquiltio inferior; alquiltio inferior-alquilo inferior; hidroxi-alquilo inferior; alquilo inferior-oxi-alquilo inferior; hidroxi-alquilo inferior-oxi-alquilo inferior; hidroxi-alquilo inferior-amino; alquilo inferior-amino-alquilo inferior; amino; di-alquilamino inferior; [N-(hidroxi-alquilo inferior)-N-(alquilo inferior)]-amino; arilo; aril-amino; aril-alquilo inferior-amino; aril-tio; aril-alquilo inferior-tio; ariloxi; aril-alquilo inferior-oxi; aril-alquilo inferior; aril-sulfinilo; heteroarilo; heteroarilo-oxi; heteroarilo-alquilo inferior-oxi; heteroaril-amino; heteroaril-alquilo inferior-amino; heteroaril-sulfinilo; heterociclico; heterociclico-alquilo inferior-oxi; heterociclico-amino; heterociclico-alquilo inferior-amino; heterociclico-tio; heterociclico-alquilo inferior-tio; heterociclico-alquilo inferior; heterociclico-sulfinilo; cicloalquilo; cicloalquilo-oxi; cicloalquilo-alquilo inferior-oxi; cicloalquilo-amino; cicloalquilo-alquilo inferior-amino; cicloalquilo-tio; cicloalquilo-alquilo inferior-tio; cicloalquilo-sulfinilo;

50

 X representa oxígeno; azufre; NH; CH_2 o un enlace;

55

 Y representa oxígeno; azufre o -NH-; Z representa oxígeno; azufre, -NH- o un enlace;

60

 Q representa $-(CH_2)_k$; $-(CH_2)_m-C\equiv C-(CH_2)_p$, en el caso de que p represente 0 (cero), de que Z represente un enlace; CH_2 -ciclopropileno- CH_2 ; k representa los números 2, 3, 4, 5 o 6;

65

 m representa los números 1, 2 o 3; p representa los números 0, 1, 2 o 3; n representa los números 1, 2 o 3;

y diastereómeros puros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y las mesoformas y sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 333 409 T3

2. Compuestos de la fórmula I de la reivindicación 1 en los que R¹, R², R⁴, Q, Y, Z y n son según se define en la fórmula general I de la reivindicación 1, X representa oxígeno y R³ representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino, alquilo inferior-tio, hidroxi, hidroximetilo y alcanoilo inferior;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general I.

10 3. Compuestos de la fórmula I de la reivindicación 1 en los que R¹, R², R⁴, Q y n son según se define en la fórmula general I de la reivindicación 1, X, Y y Z representan oxígeno y R³ representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino, alquilo inferior-tio, hidroxi, hidroximetilo y alcanoilo inferior;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general I.

20 4. Compuestos de la fórmula general I de la reivindicación 1 en los que R¹, R², R⁴ y n son según se define en la fórmula general I de la reivindicación 1, X, Y y Z representan oxígeno, Q representa -(CH₂)_k-⁻, siendo k = 2 o 3, y R³ representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino, alquilo inferior-tio, hidroxi, hidroximetilo y alcanoilo inferior;

25 y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general I.

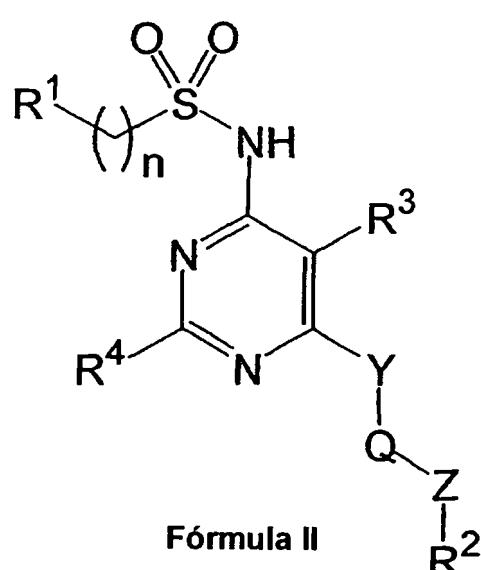
30 5. Compuestos de la fórmula general I de la reivindicación 1 en los que R¹, R⁴ y n son según se define en la fórmula general I de la reivindicación 1, X, Y y Z representan oxígeno, Q representa -(CH₂)_k-⁻, siendo k = 2 o 3, R² representa heteroarilo y R³ representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino, alquilo inferior-tio, hidroxi, hidroximetilo y alcanoilo inferior;

35 y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general I.

40 6. Compuestos de la fórmula general I de la reivindicación 1 en los que R¹, R⁴ y n son según se define en la fórmula general I de la reivindicación 1, X, Y y Z representan oxígeno, Q representa -(CH₂)₂-⁻, R² representa heteroarilo y R³ representa fenilo o fenilo monosustituido sustituidos con halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino, alquilo inferior-tio, hidroxi, hidroximetilo y alcanoilo inferior;

45 y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general I.

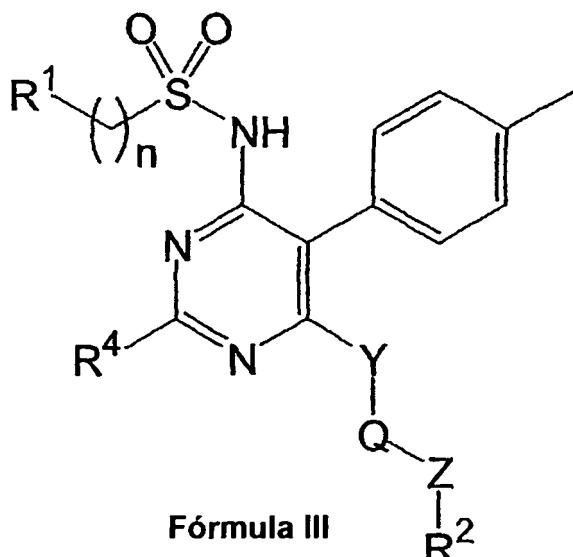
7. Compuestos de la fórmula II



en la que R¹, R², R³, R⁴, Y, Q, Z y n son según se define en la fórmula general I de la reivindicación 1 anterior,
y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula II.

8. Compuestos de la fórmula III

5



10

15

20

25

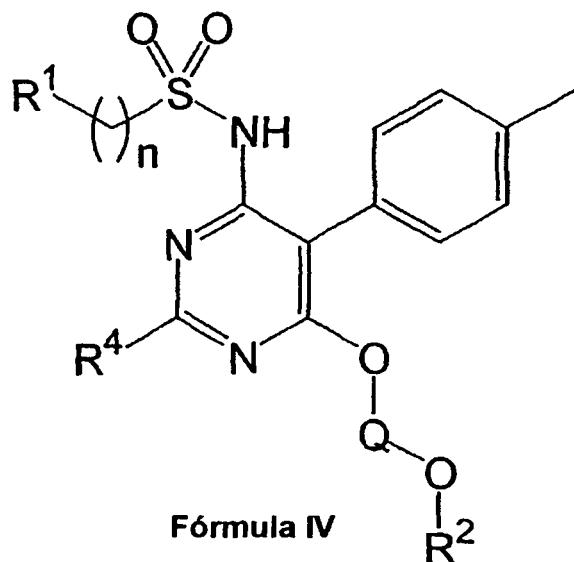
30

en la que R^1 , R^2 , R^4 , Y, Q, Z y n son según se define en la fórmula general I de la reivindicación 1 anterior,
y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula III.

35

9. Compuestos de la fórmula IV

40



45

50

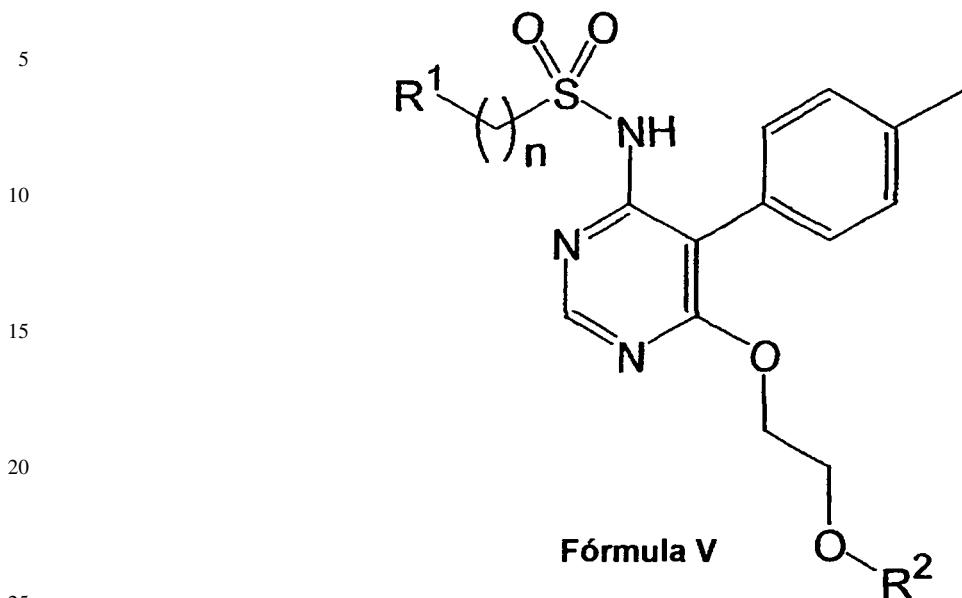
55

60

en la que R^1 , R^2 , R^4 , Q y n son según se define en la fórmula general I de la reivindicación 1 anterior,
y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula IV.

65

10. Compuestos de la fórmula V



en la que R^1 , R^2 y n son según se define en la fórmula general I de la reivindicación 1 anterior,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30
35
11. Compuestos conforme a la reivindicación 10 en los que R^2 de la fórmula V representa heteroarilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40
45
50
55
40
45
50
55
12. Compuestos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionados del grupo constituido por
 {6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-5-p-tolil-pirimidin-4-il}-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico,
 {6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-5-p-tolil-[2,2']bipirimidinil-4-il}-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico,
 {5-(2-metoxi-fenoxy)-6-[2-(pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-[2,2']bipirimidinil-4-il}-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico,
 {5-(2-metoxi-fenoxy)-6-[2-(5-metoxi-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-[2,2']bipirimidinil-4-il}-amida de ácido 2-fenil-etanosulfónico,
 {6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-5-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il}-amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico,
 {5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metoxi-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-amida de ácido 2-tiofen-2-il-etanosulfónico,
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-piridin-2-il-etanosulfónico,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60
13. Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de afecciones que están asociadas con un papel de la endotelina, especialmente afecciones circulatorias como la hipertensión, la isquemia, el vasospasmo y la angina de pecho y las afecciones proliferativas como el cáncer, que contienen un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y los materiales adyuvantes y vehículos habituales.

65
14. Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de afecciones que están asociadas con un papel de la endotelina, como la migraña, el asma o las afecciones inflamatorias, que contienen un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y los materiales adyuvantes y vehículos habituales.

ES 2 333 409 T3

15. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamentos para el tratamiento de afecciones que están asociadas con un papel de la endotelina, especialmente afecciones circulatorias como la hipertensión, la isquemia, el vasospasmo y la angina de pecho, las afecciones proliferativas como el cáncer, la migraña y las afecciones inflamatorias.

5 16. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamentos para el tratamiento de afecciones que están asociadas con un papel de la endotelina y que requieren un bloqueo mixto de ET_A y ET_B para el tratamiento.

10 17. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamentos para el tratamiento de afecciones que están asociadas con un papel de la endotelina y que requieren un bloqueo selectivo de ET_A para el tratamiento.

15 18. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamentos para el tratamiento de afecciones que están asociadas con un papel de la endotelina y que requieren un bloqueo selectivo de ET_B para el tratamiento.

20 19. El uso de uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como ingredientes activos para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de afecciones asociadas con un papel de la endotelina, especialmente afecciones circulatorias como la hipertensión, la isquemia, el vasospasmo y la angina de pecho y las afecciones proliferativas como el cáncer.

25 20. El uso de uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como ingredientes activos para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de afecciones asociadas con las actividades de la endotelina, como la migraña, el asma o las afecciones inflamatorias.

30 21. Un procedimiento para la fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de afecciones asociadas con un papel de la endotelina que contienen uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como ingredientes activos, procedimiento que comprende mezclar uno o más ingredientes activos con excipientes farmacéuticamente aceptables (de una manera conocida *per se*).

35

40

45

50

55

60

65