(11) Número de Publicação: **PT 2190837 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 403/12 (2011.01) ***A61K 31/506*** (2011.01)
A61P 9/00 (2011.01) ***A61P 25/00*** (2011.01)
A61P 3/10 (2011.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2008.08.15**

(30) Prioridade(s): **2007.08.17 WO PCT/IB2007/053292 2008.06.26 WO PCT/IB2008/052571**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.06.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.08.15 210/2012**

(73) Titular(es):
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. GEWERBESTRASSE 16 4123 ALLSCHWIL CH

(72) Inventor(es):
MARTIN BOLLI CH
CHRISTOPH BOSS CH
ALEXANDER TREIBERC CH

(74) Mandatário:
MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADO DE 4-PIRIMIDINOSSULFAMIDA**

(57) Resumo:
A INVENÇÃO DIZ RESPEITO AO COMPOSTO DA FÓRMULA ESTRUTURAL (I) E OS SAIS DESTE. O DITO COMPOSTO É USADO COMO ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE ENDOTELINA. A INVENÇÃO DIZ RESPEITO ADICIONALMENTE A UM PROCESSO PARA PREPARAR O DITO COMPOSTO.

RESUMO

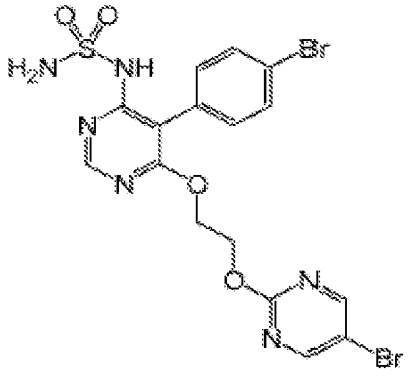
"DERIVADO DE 4-PIRIMIDINOSSULFAMIDA"

A invenção diz respeito ao composto da fórmula estrutural (I) e os sais deste. O dito composto é usado como antagonista do receptor de endotelina. A invenção diz respeito adicionalmente a um processo para preparar o dito composto.

"DERIVADO DE 4-PIRIMIDINOSSULFAMIDA"

A presente invenção diz respeito a {5-(4-bromo-fenil) -6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi) -etóxi] -pirimidin -4-il}-sulfamida e aos sais destes, um processo para preparar este composto e o uso deste na medicina.

{5-(4-bromo-fenil) -6-[2-(5-bromo -pirimidin-2-ilóxi)-etóxi] -pirimidin-4-il} -sulfamida apresenta a fórmula I



I

O composto da fórmula I é um inibidor do receptor de endotelina e usado como antagonista do receptor de endotelina. O composto da fórmula I é um novo membro de uma família estrutural que foi previamente revelado de maneira genérica em WO 02/053557.

O Requerente observou agora surpreendentemente que o composto da fórmula I possui melhores propriedades quando comparado a compostos estruturalmente próximos que foram especificamente revelados em WO 02/053557. Em particular, o composto da fórmula I, mostrando ao mesmo tempo atividade antagonista do receptor de endotelina, exibe *in vivo* uma meia vida mais longa e uma liberação bem menor em comparação com derivados alquilodos

correspondentes. Isto torna o composto da fórmula I particularmente adequado para composições farmacêuticas de ação prolongada.

Em decorrência desta capacidade de inibir a ligação de endotelina, o composto da fórmula I pode ser usado para tratamento de doenças que estão associadas a um aumento na vasoconstrição, proliferação ou inflamação em virtude da endotelina. Exemplos de tais doenças são hipertensão, hipertensão pulmonar, doenças coronárias, insuficiência cardíaca, isquemia renal e do miocárdio, insuficiência renal, isquemia cerebral, demência, enxaqueca, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, úlceras digitais e hipertensão portal. Eles também podem ser usados no tratamento ou prevenção de aterosclerose, restenose após angioplastia com balão ou endoprótese expansível, inflamação, úlcera estomacal e duodenal, câncer, melanoma, câncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunção erétil, perda de audição, amaurose, bronquite crônica, asma, fibrose pulmonar, septicemia por bactéria gram negativa, choque, anemia falciforme, glomerulonefrite, cólica renal, glaucoma, doenças do tecido conectivo, terapia e profilaxia de complicações diabéticas, complicações de cirurgia vascular ou cardíaca ou após transplante de órgão, complicações de tratamento com ciclosporina, dor, hiperlipidemia, bem como outras doenças atualmente conhecidas por estarem relacionadas à endotelina.

O composto da fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem, assim, ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de composições farmacêuticas para administração enteral ou parenteral.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais de adição ácida e/ou básica não tóxicos, inorgânicos ou orgânicos. Pode-se realizar referência a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Portanto, a invenção diz respeito primeiramente ao composto da fórmula I ou um sal (em particular um sal farmaceuticamente aceitável) deste.

A invenção também diz respeito ao composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como um medicamento.

A invenção diz respeito adicionalmente a composições farmacêuticas contendo, como princípio ativo, o composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos um excipiente terapeuticamente inerte.

Além disso, o composto da fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados para a preparação de um medicamento, e são adequados para o tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar (especialmente hipertensão arterial pulmonar), doenças coronárias, insuficiência cardíaca, isquemia renal e do miocárdio, insuficiência renal, isquemia cerebral, demência, enxaqueca, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, úlceras digitais ou hipertensão portal, bem como para o tratamento ou prevenção de aterosclerose, restenose após angioplastia com balão ou endoprótese expansível, inflamação, úlcera estomacal e duodenal, câncer, melanoma, câncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunção erétil, perda de audição, amaurose, bronquite crônica, asma, fibrose pulmonar, septicemia por bactéria gram negativa, choque, anemia falciforme, glomerulonefrite,

cólica renal, glaucoma, doenças do tecido conectivo, complicações diabéticas, complicações de cirurgia vascular ou cardíaca ou após transplante de órgão, complicações de tratamento com ciclosporina, dor ou hiperlipidemia.

Mais particularmente, o composto da fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados para a preparação de um medicamento, e são adequados para o tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em hipertensão, hipertensão pulmonar (incluindo hipertensão arterial pulmonar), arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil e angina do peito.

De acordo com uma variação particularmente preferida da invenção, o composto da fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados para a preparação de um medicamento, e são adequados para o tratamento de hipertensão (particularmente hipertensão arterial).

De acordo com uma outra variação particularmente preferida da invenção, o composto da fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados para a preparação de um medicamento, e são adequados para o tratamento de hipertensão pulmonar (especialmente hipertensão arterial pulmonar).

O composto da fórmula I pode ser fabricado da maneira explicada em WO 02/053557 ou da maneira descrita posteriormente na especificação (particularmente no exemplo).

A produção das composições farmacêuticas pode ser realizada de uma maneira que será familiar aos versados na técnica (ver, por exemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5,

"Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) trazendo o composto descrito da fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, em uma forma de administração galênica junto com materiais de veículo líquido ou sólido, adequados, não tóxicos, inertes, terapeuticamente compatíveis e, se desejar, adjuvantes farmacêuticos usuais.

O composto da fórmula I pode ser fabricado de acordo com a presente invenção usando os procedimentos descritos daqui por diante.

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO DA FÓRMULA I

Abreviações:

As seguintes abreviações são usadas em toda a especificação e nos exemplos:

Ac	acetil
aq.	Aquoso
br.	amplo
Boc	terc-butoxicarbonila
t-Bu	terc-butila
DAD	detector de arranjo de diodo
DBU	1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno
DCM	diclorometano
DMAP	4-dietilometilominopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
ET	endotelina
éter	dietil éter
Hex	hexano

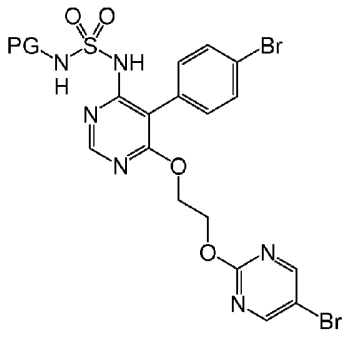
HV	condições de alto vácuo
LC	Cromatografia líquida
MeOH	metanol
MS	Espectroscopia de massa
NMR	ressonância magnética nuclear
org.	orgânico
rt	temperatura ambiente
TEA	trietilomina
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
t_R	tempo de retenção

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO GERAL:

O composto da fórmula I pode ser fabricado de acordo com a sequência geral de reações resumidas a seguir, pelos métodos dados no exemplo ou por métodos análogos. Condições de reação ideais podem variar com os reagentes particulares ou solventes usados, mas tais condições podem ser determinadas pelos versados na técnica por procedimentos de otimização de rotina. Apenas umas poucas das possibilidades sintéticas que levam ao composto da fórmula I são descritas.

O composto da fórmula I assim obtido pode, se desejar, ser convertido em seus sais e, particularmente, em seus sais farmaceuticamente aceitáveis, por métodos padrões.

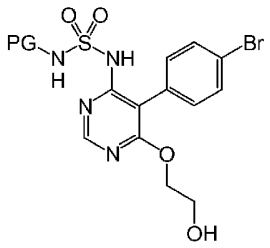
O composto da fórmula I pode ser obtido de um composto da fórmula I-1



I-1

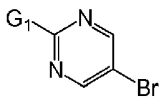
em que PG representa um grupo protetor adequado, clivando o grupo protetor PG. Grupos protetores adequados PG são, por exemplo, um grupo benzilo, que pode ser clivado por, por exemplo, BCl_3 ou BBr3 (por exemplo, em um solvente tal como clorofórmio), ou um 4-metóxi- ou um grupo 2,4-dimetoxibenzilo, que pode ser clivado oxidativamente por, por exemplo, nitrato de amónio de cério (por exemplo, em um solvente tal como uma mistura de acetonitrilo e água) ou 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (por exemplo, em um solvente tal como DCM, 1 ,2-dicloroetano, acetona ou tolueno, na presença ou ausência de água).

Os compostos da fórmula I-1 podem ser preparados reagindo um composto da fórmula I-2



I-2

com um composto da fórmula I-3

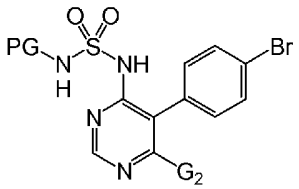


I-3

em que G_1 representa um grupo reativo tal como um átomo de cloro ou bromo, ou um grupo etilsulfonilometilsulfonilo ou etilsulfonilo na presença de

uma base forte tal como LiH, NaH, CaH_2, etc., em um solvente tal como THF, DMF, dioxano, etc., ou misturas deste. Diversos compostos da fórmula I-3 são disponíveis comercialmente; os outros podem ser preparados pelos versados na técnica aplicando metodologia padrão.

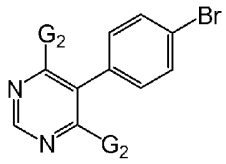
Os compostos da fórmula I-2 podem ser preparados reagindo um composto da fórmula I-4



I-4

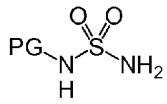
em que G_2 representa um grupo reativo tal como um átomo de halogénio, preferivelmente um cloro, com etileno glicol na presença de uma base tal como terc-butilato de potássio, NaH, LiH, etc., na presença ou ausência de um solvente adicional tal como 1,2-dimetoxietano, THF, dioxano (e particularmente na presença de 1,2-dimetoxietano), etc., preferivelmente em temperaturas elevadas (por exemplo, entre 50 e 100 °C, em particular em temperaturas de 80 a 100 °C).

Os compostos da fórmula I-4 podem ser preparados reagindo um composto da fórmula I-5



I-5

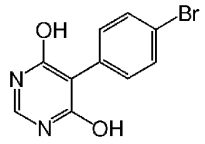
com um composto da fórmula I-6



I-6

na presença de uma base tal como terc-butilato de potássio, TEA, etil-diisopropilamina, etc., ou, preferivelmente, com um sal de um composto da fórmula I-6, preferivelmente o sal de potássio, em um solvente tal como DMSO, DMF, THF, etc., ou misturas deste na presença ou ausência de uma base adicional em temperaturas entre 20 e 80 °C, e preferivelmente entre 20 e 40°C.

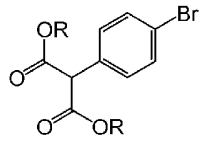
Os compostos da fórmula I-5 são preparados, por exemplo, tratando o composto da fórmula I-7



I-7

com $POCl_3$, PCl_3, PCl_5 ou misturas deste, ou $POBr_3$, na presença ou ausência de cloreto de tetraetiloamónio, trietilamina, ou dimetil- ou dietilanilina, e na presença ou ausência de um solvente adicional tal como clorofórmio, 1 ,2-dicloroetano, tolueno, xileno, ou acetonitrilo em temperaturas elevadas (por exemplo, entre 60 e 120 °C).

O composto da fórmula I-7 é preparado reagindo um composto da fórmula I-8



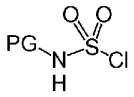
I-8

em que R representa um grupo alquilo, e preferivelmente um grupo etilometilo ou etilo, com

formamidina, ou um sal deste, em analogia a procedimentos fornecidos na literatura (por exemplo, A. Gomtsyan et al, *J. Med. Chem.* (2002), **45**, 3639-3648; W. Neidhart et al, *Chimia* (1996), **50**, 519-524).

O éster do ácido 2-(4-bromo-fenil) -malónico da fórmula I-8 pode ser preparado a partir de ácido 4-bromofenilacético disponível comercialmente em analogia a procedimentos da literatura (por exemplo, J. Lee, J.-H. Lee, S. Y. Kim, N. A. Perry, N. E. Lewin, J. UM. Ayres, P. M. Blumberg, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006), 2022-2031).

As sulfamidas da fórmula I-6 podem ser preparadas em um procedimento de três etapas a partir de isocianato de clorossulfonilo em analogia a procedimentos da literatura (por exemplo, G. Dewynter et al., *Tetrahedron* (1993), **49**, 65-76; S. Ghassemi, K. Fuchs, *Molecular Diversity* (2005), **9**, 295-299; J.-Y. Winum et al., *Organic Letters* (2001), **3**, 2241-2243). Em uma primeira etapa, isocianato de clorossulfonilo é reagido com terc-butanol e a seguir, em uma segunda etapa, com a amina PG-NH_2 apropriada para dar o Boc intermediário protegido de um composto da fórmula I-6. Em uma terceira etapa, o grupo Boc é clivado em condições acídicas para dar o composto da fórmula I-6. Alternativamente, um composto da fórmula I-6 pode ser obtido em analogia a procedimentos da literatura (por exemplo, R. E. Olson, et al., *J. Med. Chem.* (1999), **42**, 1178-1192, e literatura aqui citada) reagindo o cloreto de sulfamoílo apropriado intermediário da fórmula I-9



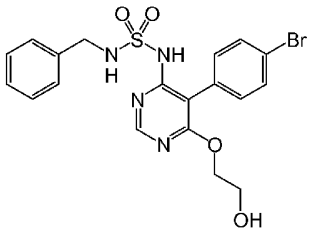
I-9

com amônia.

PROCESSO DA INVENÇÃO:

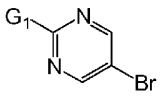
Portanto, a invenção também diz respeito a um processo para a preparação do composto da fórmula I da maneira descrita anteriormente, na qual o processo compreende as seguintes etapas:

a) reagir um composto da fórmula $I\text{-}2_B$



$I\text{-}2_B$

com um composto da fórmula 1-3

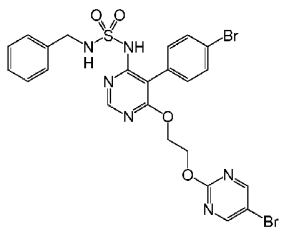


I-3

em que G_1 representa um átomo de cloro ou bromo ou um grupo etilsulfonilometilsulfonilo ou etilsulfonilo (e em particular um átomo de cloro), na presença de uma base forte; e

b) clivar o grupo benzilo do composto da fórmula $I\text{-}1_B$ obtido na etapa a)

usando BCl_3 ou BBr_3.



$I\text{-}1_B$

Preferivelmente, a etapa a) do processo anterior será realizada em um solvente selecionado do grupo que

consiste em THF, DMF e dioxano, ou uma mistura de solventes selecionados do grupo que consiste em THF, DMF e dioxano (por exemplo em uma mistura de THF e DMF). A base forte da etapa a) do processo anterior será preferivelmente selecionada do grupo que consiste em LiH, NaH e CaH_2. Para a etapa a), a reação ocorrerá preferivelmente em temperaturas de 20 °C à temperatura de ebulição do solvente, e em particular em temperaturas entre 20 °C e 70 °C.

Preferivelmente, a etapa b) do processo anterior será realizada em um solvente selecionado do grupo que consiste em clorofórmio e DCM, ou em uma mistura de clorofórmio e DCM (por exemplo, em clorofórmio), preferivelmente em temperaturas de 20 °C a 40 °C, e em particular em temperaturas de 20 °C a 30 °C.

De acordo com uma variação preferida do processo anterior, o composto da fórmula $I\text{-}2_B$ será preparado a partir de um composto da fórmula I-4 da maneira definida na seção "Métodos de preparação geral" (PG sendo benzilo), graças a uma etapa adicional da maneira descrita na mesma seção. Preferivelmente, de acordo com a dita variação, o composto da fórmula I-4 sozinho será preparado a partir de um composto da fórmula I-5 e um composto da fórmula I-6 (em que PG é benzilo) ambos definidos na seção "Métodos de preparação geral", graças a uma etapa adicional descrita na mesma seção (na qual o composto da fórmula I-5 e o composto da fórmula I-6 podem ser preparados graças a etapas adicionais da maneira descrita na seção "Métodos de preparação geral").

O processo anterior também pode ser direcionado à preparação de um sal (em particular um sal

farmaceuticamente aceitável) do composto da fórmula I. Neste caso, o processo compreende a etapa adicional de converter o composto da fórmula I obtido na etapa b) em seu sal (em particular em seu sal farmaceuticamente aceitável).

Modalidades particulares da invenção são descritas no seguinte exemplo, que serve para ilustrar a invenção com mais detalhes sem limitar seu escopo de nenhuma maneira.

EXEMPLO

O seguinte exemplo foi preparado de acordo com os procedimentos descritos a seguir. Todos os compostos foram caracterizados por H-NMR^{1} (300 MHz) e ocasionalmente por C-NMR^{13} (75 MHz) (Varian Oxford, 300 MHz; substituições químicas são dadas em ppm com relação ao solvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = duplete, t = triplete; m = multiplete), por LC-MS (Finnigan navegador com bomba binária HP 1100 e DAD, coluna: 4,6 x 50 mm, Develosil RP Aquoso, 5 µm, 120 A, gradiente: 5-95 % acetonitrilo em água, 1 min, com 0,04 % de ácido trifluoracético, fluxo: 4,5 mL/min), t_R é dada em minutos; por TLC (placas TLC da Merck, Sílica gel 60 F254) e ocasionalmente por ponto de fusão.

Preparação A: sal de potássio de benzilsulfamida:

A.i. Benzilsulfamida:

Clorossulfonilisocianato (14,14 g) foi dissolvido em DCM (50 mL) e resfriado a 0 °C. A solução de t-BuOH (9,6 mL) em DCM (50 mL) foi adicionada em 30 minutos. A agitação continuou por mais 30 minutos em temperatura ambiente. A solução assim obtida foi então adicionada a 0 °C em 1 hora na solução de benzilamina (10,7 g) e TEA (15,32 mL) em DCM (200 mL). A agitação continuou por 10 h em temperatura

ambiente. A mistura foi concentrada a vácuo, absorvida em EA (500 mL) e lavada com água (2 x 40 mL) e salmoura (30 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo e o material bruto foi cristalizado a partir de EA e seco em HV para dar N-benzil-N'-terc-butoxicarbonila sulfamida (13,68 g). H NMR[1] ($CDCl_3$): δ 1,46 (s, 9H); 4,25 (s, 2H); 5,42 (s br., 1H); 7,30-7,40 (m, 5H). LC-MS: t_R = 0,90 min, $[M+H]^+$ = 287.09.

Este material foi dissolvido em dioxano (20 mL), e 4 *M* HCl em dioxano (120 mL) foi adicionado em 1 hora em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 8 horas antes de o solvente ser evaporado e o resíduo seco em HV para dar benzilsulfamida como um pó branco gelo (9,47 g). H NMR[1] (D_6-DMSO): δ 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 6,60 (s, 2H); 7,04 (s, J = 6,4 Hz, 1H); 7,20-7,36 (m, 5H).
LC-MS: t_R = 0,60 min, $[M+H+CH_3CN]^+$ = 228.17.

A.ii. Sal de potássio de benzilsulfamida:

A uma solução de benzilsulfamida (17,98 g) em MeOH (300 mL) foi cuidadosamente adicionado butilato de potássio (10,8 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos antes de o solvente ser evaporado. O resíduo restante foi seco em HV para dar sal de potássio de benzilsulfamida como um pó branco gelo (21,73 g).

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

B.i. éster metil do ácido 4-bromofenilacético:

A uma solução de ácido 4-bromofenilacético (50 g) em metanol (250 mL) foi adicionado, gota a gota, cloreto de tionila (34,2 mL) enquanto a temperatura da mistura da reação foi mantida a 0-5 °C. Mediante adição completa o resfriamento parou e a mistura aqueceu naturalmente à

temperatura ambiente. A agitação continuou por 75 minutos antes de o solvente ser removido a vácuo. O óleo amarelo foi dissolvido em benzeno e concentrado novamente. O resíduo foi dissolvido em EA, lavado com água, salmoura, 2 *N* aq., Na_2CO_3, e novamente salmoura. O extrato orgânico foi seco em $MgSO_4$, filtrado, concentrado e seco em HV a 85 °C por 30 min para dar o produto esperado como um óleo amarelo (52,4 g).

H-NMR[1] (D_6-DMSO): δ 3,60 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 7,22 (d, 8,5, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

B.ii. éster de dimetil do ácido 2-(4-bromofenil)-malónico:

A 40 °C, a solução de B.i intermediário (52 g) em THF (100 mL) foi cuidadosamente adicionada por um período de 40 minutos a uma suspensão de NaH (15,6 g) em THF seco (450 mL). A agitação continuou por 70 min sem aquecimento e a temperatura caiu para 27 °C. A evolução de gás antes do dimetilcarbonato (76,42 mL) ser adicionado gota a gota, enquanto a temperatura da mistura foi mantida a 29-31 °C. A agitação continuou por 22 horas em temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a -10 °C e então neutralizada em pH 6-7 com HCl aquoso antes da massa de THF ser removida a vácuo. O resíduo foi dissolvido em EA (700 mL), lavado 3 vezes com solução de HCl 1 N aquosa e uma vez com salmoura, seco com $MgSO_4$. A maioria do EA evaporou antes do Hex ser adicionado. O produto cristalizou por toda a noite a 4 °C. Os cristais foram coletados, lavados com Hex e secos para dar o produto esperado como cristais amarelo claro (45,9 g).

H-NMR[1] (D_6-DMSO): δ 3,66 (s, 6H); 5,07 (s, 1H); 7,30-7,34 (m, 2H); 7,55-7,59 (m, 2H).

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

A solução de B.ii intermediário (11,73 g) em MeOH (100 mL) foi adicionada a 0 °C À solução de sódio (2,83 g) em MeOH (100 mL). A mistura foi agitada por 18 horas em temperatura ambiente antes do cloridrato de formamidina (4,10 g) ser adicionado. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi suspenso em 10 % de ácido cítrico aquoso (100 mL) e agitado por 10 minutos. O precipitado branco foi coletado, lavado com 10 % de ácido cítrico aquoso, água, evaporou três vezes a partir de cicloexano e seco em HV a 40 °C para dar 5-(4-bromofenil) -pirimidina-4,6-diol como um pó bege claro (9,90 g).

H-NMR[1] (D_6-DMSO): δ 7,43-7,48 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 12,1 (s br., 2H).

LC-MS: t_R = 0,62 min, $[M+H]^+$ = 266,89/268,89 (isótopos de Br).

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

A uma suspensão de 5-(4-bromofenil) -pirimidina-4,6-diol (9,90 g) em $POCl_3$ (130 mL) foi cuidadosamente adicionado N,N-dietilometilanilina (13,5 mL). A mistura é aquecida a 130 °C por 2 horas. A solução marrom escura é concentrada a vácuo e o resíduo foi vertido em gelo / água. A suspensão é diluída com 2 N HCl e água e agitada por 20 minutos. O precipitado formado é coletado e lavado com água. O material sólido é dissolvido em EA, lavado com salmoura 1 N aquosa. A fase orgânica é seca em $MgSO_4$ e evaporada. O material é purificado adicionalmente por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com Hex:EA 95:5 à 1:1 seguido por cristalização de Hex / EA a -20 °C

para dar 4,6-dicloro-5-(4-bromofenil) -pirimidina como cristais amarelo claro (8,3 g).

H-NMR[1] (D_6-DMSO): δ 7,39-7,44 (m, 2H), 1,12-1,16 (m, 2H), 8,94 (s, 1H).

LC-MS: t_R = 1,02 minuto.

Exemplo 1: {5-(4-bromo-fenil) -6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi) -etóxi] -pirimidin-4-il} -sulfamida:

1.i. Ácido benzil-sulfâmico [6-cloro-5-(4-bromofenil) -pirimidin-4-il] -amida:

A solução de 5-(4-bromofenil) -4,6-dicloro-pirimidina (4.00 g, 13.2 mmol) e sal de potássio de benzilsulfamida (7,38 g, 32,9 mmol) em DMSO (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas antes de ser diluída com uma solução aquosa de ácido cítrico a 10 % (200 mL). A suspensão que formou foi filtrada. O sólido coletado foi bem lavado com água e seco em HV a 40 °C por 48 horas para dar o produto esperado como um pó branco (6,15 g).

H NMR[1] ($CDCl_3$): δ 4,23 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 5,94 (t br., J = 6 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,20-7,35 (m, 5H); 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,61 (s, 1H).

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

1.ii. Ácido benzil-sulfâmico [5-(4-bromofenil) -6-(2-hidroxietóxi)pirimidin-4-il] -amida:

t-BuOK (18,5 g, 164,5 mmol) foi adicionado em porções a uma suspensão de intermediário 1.i (7,46 g, 16,4 mmol) em etileno glicol (50 mL). A mistura se tornou aquecida e espessa e foi diluída com DME (75 mL). A mistura foi agitada a 95 °C por 24 horas antes de ser resfriada até temperatura ambiente, diluída com água (50 mL) e uma solução aquosa de ácido cítrico a 10 % (250 mL). A suspensão leitosa foi extraída com EA (2 x 300 mL). Os

extratos orgânicos combinados foram secos em $MgSO_4$, filtrados e o filtrado foi concentrado. O sólido cristalino restante foi suspenso em MeOH, coletado, bem lavado com MeOH e seco em HV para dar o produto esperado como um pó cristalino branco (6,49 g).

H NMR[1] ($CDCl_3$): δ 2,50 (t br., J = 6 Hz, 1H); 3,80-3,88 (m, 2H); 4,20 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 4,46-4,50 (m, 2H); 5,99 (t br., J = 6,4 Hz, 1H); 6,85 (s br., 1H); 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,23-7,34 (m, 5H); 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8.44 (s, 1H).

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

1.iii. Ácido benzil-sulfâmico [5-(4-bromofenil) -6-{2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi) -etóxi} -pirimidin-4-il] -amida:

À solução de intermediário 1.ii (6,49 g, 13,5 mmol) em THF (120 mL) foi adicionado cuidadosamente NaH (1,77 g, 40,6 mmol, 55 % de dispersão em óleo mineral). A mistura foi agitada por 10 minutos antes do 2-cloro-5-bromo-pirimidina (3,93 g, 20,3 mmol) ser adicionado. A mistura foi diluída com DMF (15 mL) e então agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura foi aquecida a 60 °C e agitada por 3 horas antes de ser novamente resfriada a temperatura ambiente. A reação foi arrefecida com água e solução aquosa de ácido cítrico a 10 % (250 mL) e a mistura foi extraída com EA (2 x 300 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com água, combinados, secos em $MgSO_4$, filtrados e o solvente do filtrado evaporou. O produto bruto cristalizou a partir de MeOH/éter. O material cristalino foi coletado, lavado com MeOH/éter adicional e seco em HV para dar o produto esperado como um pó branco (6,47 g).

H NMR[1] ($CDCl_3$): δ 4,20 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 4,59-4,64 (m, 2H); 4,69-4,74 (m, 2H); 5,98 (t br., J = 6,4 Hz, 1H); 6,83 (s br., 1H); 7,06-7,10 (m, 2H); 7,24-7,34 (m, 5H); 7,54-7,58 (m, 2H); 8,44 (s, 1H); 8,50 (s, 2H).

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

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

A solução de borotribromida (25,5 mL, 1 M em DCM) foi lentamente adicionada à solução de intermediário 1.iii (6,50 g, 10,2 mmol) em clorofórmio (250 mL). A mistura se tornou turva e um resíduo oleoso foi separado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente. Uma outra porção de solução BBr_3 (5 mL) foi adicionada após 6, 24 e 33 h. Após a última adição de BBr_3, a suspensão bege foi agitada vigorosamente por mais 2 horas antes de ser cuidadosamente arrefecida com MeOH. A mistura se tornou levemente aquecida e clara. A solução foi lavada com água fria (0 °C, 2 x 150 mL). As lavagens foram extraídas novamente com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram novamente lavados com água, secos com $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por CC em sílica gel eluído com heptano:EA 1:1 seguido por cristalização de DCM. O produto cristalino purificado foi seco em HV a 45 °C por 48 horas para dar o produto esperado como um pó cristalino branco (1,62 g).

H NMR[1] ($CDCl_3$): δ 4,60-4,65 (m, 2H), 4,71-4,74 (m, 2H), 5,50 (s br, 2H), 7,10 (s br, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 2H), 8,49 (s, 2H), 8,50 (s, 1H).

LC-MS: t_R = 0,93 min, $[M+H]^+$ = 544,70.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DO COMPOSTO DA INVENÇÃO

1) Inibição de ligação de endotelina às membranas de células CHO que carregam receptores ET humanos

Métodos experimentais:

Para estudos de ligação de competição, membranas de células CHO que expressam receptores ET_A ou ET_B recombinantes humanos foram usados. Membranas microssomais de células CHO recombinantes foram preparadas, e o ensaio de ligação realizado da maneira previamente descrita (Breu V., et al, FEBS Lett. (1993), **334**, 210).

O ensaio é realizado em 200 µL de tampão Tris/HCl 50 mM, pH 7,4, incluindo $MnCl_2$ 25 mM, EDTA 1 mM e 0,5 % (p/v) de BSA em placas de microtitulação de polipropileno. Membranas contendo 0,5 µg de proteína foram incubadas por 2 horas a 20 °C com 8 pM [^{125}I]ET-1 (4.000 cpm) e aumentando concentrações de antagonistas não marcados. Ligação máxima e mínima foi estimada em amostras sem e com 100 nM ET-1, respectivamente. Após 2 horas, as membranas foram filtradas em placas de filtro contendo filtros GF/C (Unifilterplates de Canberra Packard S. A. Zurich, Suíça). A cada poço, 50 µL de coquetel de cintilação são adicionados (MicroScint 20, Canberra Packard S. A. Zurich, Suíça) e as placas de filtro contadas em um contador de microplacas (TopCount, Canberra Packard S.A. Zurich, Suíça).

Todos os compostos testes foram dissolvidos, diluídos e adicionados em DMSO. O ensaio é corrido na presença de 2,5 % de DMSO que, observa-se, não interfere significativamente com a ligação. IC_{50} é calculado como a concentração de antagonista que inibe 50 % da ligação específica de ET-1. Para compostos de referência, os seguintes valores de IC_{50} foram observados: células ET_A: 0,075 nM (n = 8) para ET-1 e 118 nM (n = 8) para ET-3;

células ET_B: 0,067 nM (n = 8) para ET-1 e 0,092 nM (n = 3) para ET-3.

Resultados:

Os valores de IC_{50} obtidos para o composto da fórmula I são dados na tabela 1 a seguir.

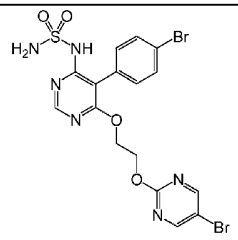
Estrutura do composto [Observação]	IC_{50} e ET_A (nM)	IC_{50} e ET_B (nM)
 [composto da fórmula I]	3,7	1.280

Tabela 1

2) Inibição de concentrações induzidas por endotelina em anéis aórticos isolados de rato (receptores ET_A) e anéis traqueais de rato (receptores ET_B)

Métodos experimentais:

A potência inibitória funcional dos antagonistas de endotelina foi avaliada por sua inibição da concentração induzida por endotelina-1 em anéis aórticos de rato (receptores ET_A) e da concentração induzida por sarafotoxina S6c em anéis traqueais de rato (receptores ET_B). Ratos Wistar adultos foram anestesiados e dessangrados. A aorta torácica ou traqueia foi excisada, dissecada e cortada em anéis de 3-5 mm. O endotélio / epitélio foi removido esfregando suavemente a superfície interna. Cada anel foi suspenso em um banho de órgão isolado de 10 mL carregado com solução de Krebs-Henseleit

(em mM; NaCl 115, KCI 4,7, $MgSO_4$ 1,2, KH_2PO_4 1,5, $NaHCO_3$ 25, $CaCl_2$ 2,5, glicose 10) mantido a 37 °C e gaseificado com 95 % de O_2 e 5 % de CO_2. Os anéis foram conectados a transformadores de força e a tensão isométrica foi registrada (EMKA Technologies SA, Paris, França). Os anéis foram esticados a uma tensão latente de 3 g (aorta) ou 2 g (traqueia). Doses cumulativas de ET-1 (aorta) ou sarafotoxina S6c (traqueia) foram adicionadas após uma incubação de 10 minutos com o composto teste ou seu veículo. A potência inibitória funcional do composto teste foi determinada calculando a razão da concentração, isto é, o deslocamento para a direita do EC_{50} induzido por diferentes concentrações de composto teste. EC_{50} é a concentração de endotelina necessária para adquirir uma concentração meia-máxima, pA_2 é o logaritmo negativo da concentração antagonista que induz um deslocamento de duas vezes no valor de EC_{50}.

Resultados:

Os valores de pA_2 obtidos para o composto da fórmula I (n = 3) são dados na tabela 2 a seguir.

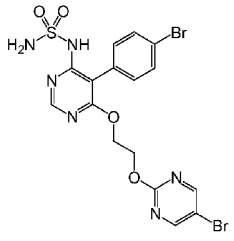
Estrutura do composto [Observação]	Aorta pA_2 (rato)	Traqueia pA_2 (rato)
 [composto da fórmula I]	6,7 ± 0,2	5,5 ± 0,5

Tabela 2

Farmacocinética no rato após administração oral de dose única

Métodos experimentais:

Animais usados para realização do estudo

Ratos Wistar machos com um peso corporal de 200-250 g foram usados para experimentos farmacocinéticos após um período de aclimatização de pelo menos 7 dias. Todos os animais foram alojados em condições de acordo com as diretrizes de NIH. Dois dias antes do experimento, os ratos foram anestesiados com uma mistura de cetamina (90 mg/kg) e xilazina a 2 % (10 mg/kg) intraperioneamente. Um cateter foi implantado em condições assépticas na veia jugular para permitir amostragem sanguínea múltipla. Após recuperação da anestesia geral, os animais foram alojados individualmente em condições padrões de laboratório em gaiolas Makrolon tipo 3 com topos de malha de fio e estratificação de fibra longa padronizada. Os animais tiveram livre acesso à água e alimento durante o período de recuperação e a duração total do experimento.

Procedimento experimental

Experimentos farmacocinéticos foram realizados em ratos Wistar (m = 2-3) após canulação da veia jugular para permitir amostragem sanguínea em série. Os compostos testes foram administrados oralmente por gavagem em doses de 10 mg/kg. O sangue foi então amostrado em períodos de tempo pré-definidos por um período de 24 horas e o plasma preparado por centrifugação. Concentrações de medicamento no plasma foram quantificadas usando cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (limite de

quantificação: 4,6 ng/mL). A avaliação farmacocinética foi realizada usando análise não comportamental.

Resultados:

Os períodos $t_{1/2}$ de meia vida e as taxas de liberação CL medidas no rato para o composto da fórmula I e para um composto de referência de WO 02/053557 podem ser observados na tabela 3 a seguir.

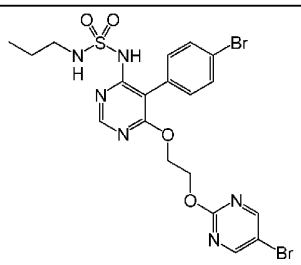
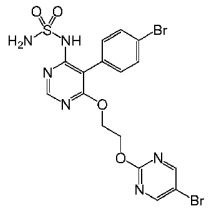
Estrutura do composto [Observação]	$t_{1/2}$ (h)	CL ($mL.mim^{-1}.kg^{-1}$)
 [composto revelado em WO 02/053557]	2,8-4,2	5,7-10,0
 [composto da fórmula I]	8,7	1,3

Tabela 3

Farmacocinética em humano após administração oral de dose múltipla

Métodos experimentais:

Este estudo foi realizado como um estudo duplo cego, controlado por placebo, randomizado, com dose ascendente de fase I.

Sujeitos registrados no estudo

Por nível de dose testada, 8 sujeitos machos saudáveis foram registrados no estudo após terem sido verificados quanto à sua elegibilidade durante um exame de triagem. Sujeitos elegíveis tiveram que apresentar todos os seguintes critérios de inclusão:

* Macho com idade entre 20 e 50 anos (inclusive);

* Saudável com base na história medicamentosa e a avaliação realizada por triagem;

* Índice de massa corporal 18 e 28 kg/m^2;

* Pressão sanguínea (BP) e taxa de pulso (PR) normais, isto é, SBP: 100-140 mmHg, DBP: 50-90 mmHg e PR: 45-90 bpm após 10 minutos na posição supino (limites incluídos);

* ECG com 12 condutores sem anormalidades clinicamente relevantes;

* Resultados de testes de hematologia, bioquímica e urinálise não desviando da faixa normal para a uma extensão clinicamente relevante;

* Resultados negativos de triagem de medicamentos (cocaína, canabinóides, opiatos, benzodiazepinas, barbitúricos, antidepressivos tricíclicos, metadona e anfetaminas);

* Capacidade de comunicar com o investigador na linguagem local e de entender e cumprir as exigências do estudo.

Sujeitos elegíveis não puderam que apresentar nenhum dos seguintes critérios de exclusão:

* No período de 3 anos antes da triagem, história ou evidência clínica de alcoolismo ou abuso de medicamento;

* No período de 3 anos antes da triagem, história ou evidência clínica de qualquer doença e/ou existência de qualquer cirurgia ou condição médica que pudesse interferir com a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção do medicamento do estudo (isto é, função hepática ou renal debilitada, diabetes mellitus, anormalidades cardiovasculares, doenças pancreáticas, sintomas crônicos de constipação pronunciada ou diarréia, ou outros sintomas agudos relacionados ao trato gastrointestinal com apenas apendectomia ou herniotomia permitidos);

* História de hepatite B ou C e/ou resultados positivos da sorologia de hepatite que indicam hepatite B ou C aguda ou crônica (exceto para sujeitos vacinados);

* Resultados positivos da sorologia de HIV;

* Fumantes;

* História de hipersensibilidades clinicamente relevante ou reações adversas graves a qualquer medicamento;

* Participação em um outro estudo clínico durante o período de 3 meses antes do exame de triagem;

* Tratamento prévio ou concomitante com qualquer medicação (tanto prescrita quanto OTC) de 2 semanas antes da primeira ingestão de medicamento;

* Perda de 250 mL ou mais de sangue em 3 meses antes do estudo;

* Sintomas de uma doença clinicamente relevante no período de 4 semanas precedentes à triagem (por exemplo, infecção bacteriana aguda, viral ou fúngica).

Medicações concomitantes, aspectos dietéticos, alcoólicos, fumantes, atividades físicas

Nenhuma medicação foi permitida exceto para o tratamento de eventos adversos.

Os sujeitos jejuaram 10 horas antes e 4 horas após a ingestão de medicamento nos dias 1 e 10 dos estudos. Durante o estudo, os sujeitos receberam as seguintes refeições padronizadas:

* pequeno almoço nos dias -1, e 2 a 11 (no pequeno almoço nos dias 1 e 10);

* almoço nos dias -1, 1 e 10 próximo ao meio dia ou aproximadamente 4 horas após a ingestão de medicamento;

* lanche nos dias -1, 1, e 10 aproximadamente 8 horas após a administração de medicamento; e

* jantar nos dias -1, 1, e 10 aproximadamente próximo de 19 horas ou aproximadamente 11 horas após a administração de medicamento.

Os sujeitos nos diferentes grupos de dose receberam as mesmas refeições nos dias de estudo respectivos. As refeições nos dias 1 e 10 foram as mesmas. A ingestão de água foi *ad libitum*.

A partir da triagem até o exame final do estudo, os sujeitos abastecidos de exercício físico forte e atividades de desporto ativo (desportos de resistência) e não consumiram nenhuma bebida contendo álcool, toronja ou suco de toronja. Ingerir bebidas contendo xantina não foi permitido na clínica.

Procedimento experimental

Ácido propilsulfâmico [5 (4 bromo-fenil) -6-[2-(5-bromo -pirimidin -2-ilóxi) -etóxi] -pirimidin-4-il] -amida (ver WO 02/053557 ou WO 2007/031933; aqui denominado o "Composto de referência") estava disponível como uma base livre para uso de teste clínico em cápsulas

de gelatina dura para administração oral, formulado em concentrações de 1 e 10 mg. Cápsulas de placebo combinadas continham os mesmos excipientes sem o composto de referência.

O composto de referência foi administrado como doses múltiplas ascendentes de 1, 3, 10 e 30 mg (respectivamente na forma de 1 cápsula de 1 mg, 3 cápsulas de 1 mg, 1 cápsula de 10 mg e 3 cápsulas de 10 mg). Os sujeitos foram tratados por 10 dias. A indicação do número e código para a identificação do sujeito foi com base na obrigação para o anonimato. Apenas o número e data de nascimento identificaram os sujeitos.

Este estudo foi realizado de uma maneira duplo cego. Por nível de dose, 6 sujeitos foram randomizados no tratamento com composto de referência e 2 sujeitos no tratamento com placebo.

A medicação foi dada com 150 mL de água de manhã aos sujeitos na posição vertical, após eles terem jejuado por pelo menos 10 horas nos dias 1 e 10. Nos outros dias do estudo, a administração de medicamento do estudo foi feita 30 minutos antes da ingestão do pequeno almoço. Para cada sujeito, o intervalo entre cada ingestão de medicamento foi 24 horas ± 0,5 hora, mas a ingestão de medicamento ocorreu em geral entre 7.00 e 9.00 horas.

Todas as administrações de medicamento foram realizadas em supervisão médica direta. Uma verificação da boca foi realizada imediatamente após cada administração de medicamento. A medição dos níveis de plasma do composto de referência e/ou seu metabólito, isto é, o composto da fórmula I, durante a fase analítica serviu como uma verificação adicional de condescendência.

A concentração do composto de referência e seu metabólito, isto é, o composto da fórmula I, no plasma e urina foi determinada usando LC-MS. O limite de quantificação foi estimado ser 1 ng/ml para ambos os analitos.

Resultados:

As meias vidas de eliminação aparente ($t_{1/2}$) medidas em homem no dia 10 do estudo para o composto da fórmula I e para o composto de referência com relação a cada uma das diferentes doses administradas diariamente (1, 3, 10 e 30 mg respectivamente) podem ser observadas na tabela 4 a seguir (os dados são médias geométricas).

Composto	$t_{1/2}$ (h)			
	dose 1 mg	dose 3 mg	dose 10 mg	dose 30 mg
Composto referência	15,2	18,5	13,7	14,3
Composto da fórmula I	46,6	55,8	43,0	47,0

Sumário das propriedades farmacológicas do composto da invenção

Como se pode ver, o composto da fórmula I é um antagonista do receptor de endotelina (ver "Inibição de ligação de endotelina às membranas de células CHO que carregam receptores ET humanos", tabela 1 e "Inibição de concentrações induzidas por endotelina em anéis aórticos isolados de rato (ET_A receptores) e anéis traqueais de rato (ET_B receptores)", tabela 2, que apresenta uma meia vida muito maior (em ratos e em humanos) e uma liberação muito

menor (em ratos) que o composto de referência de WO 02/053557 (ver "Farmacocinética no rato após administração oral de dose única", tabela 3 e "Farmacocinética em homem após administração oral de dose múltipla", tabela 4).

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- WO02053557 A **[0003] [0004] [0015] [0054] [0063] [0070]**
- WO 2007031933 A **[0003] [0063]**

Literatura não relacionada com patentes, citada na descrição

- Salt selection for basic drugs. *Int. J. Pharm.*, 1986, vol. 33, 201-217 **[0007]**
- Pharmaceutical Manufacturing. **Remington.** The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams& Wilkins, 2005 **[0016]**
- **A. Gomtsyan et al.** *J. Med. Chem.*, 2002, vol. 45, 3639-3648 **[0026]**
- **W. Neidhart et al.** *Chimia,* 1996, vol. 50, 519-524**[0026]**
- **J. Lee ; J.-H. Lee ; S. Y. Kim ; N. A. Perry ; N. E. Lewin ; J. A. Ayres ; P. M. Blumberg.** *Bioorg. Med.Chem.*, 2006, vol. 14, 2022-2031 **[0027]**

• **G. Dewynter et al.** *Tetrahedron,* 1993, vol. 49, 65-76 **[0028]**

• **S. Ghassemi ; K. Fuchs.** *Molecular Diversity,* 2005, vol. 9, 295-299 **[0028]**

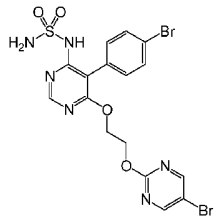
• **J.-Y. Winum et al.** *Organic Letters,* 2001, vol. 3, 2241-2243 **[0028]**

• **R. E. Olson et al.** *J. Med. Chem.,* 1999, vol. 42, 1178-1192 **[0028]**

• **Breu V. et al.** *FEBS Lett.,* 1993, vol. 334, 210 **[0046]**

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** pelo fato de que tem a fórmula I



I

ou um sal deste.

2. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, **caracterizado** pelo fato de ser um medicamento.

3. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que contém, como princípio ativo, o composto da fórmula I conforme descrito na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos um excipiente terapeuticamente inerte.

4. Uso do composto da fórmula I, conforme descrito na reivindicação 1, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, **caracterizado** pelo fato de que se destina à preparação de um medicamento pretendido para o tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, doenças coronárias, insuficiência cardíaca, isquemia renal e do miocárdio, insuficiência renal, isquemia cerebral, demência, enxaqueca, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, úlceras digitais ou hipertensão portal, bem como para o tratamento ou prevenção de aterosclerose, restenose após angioplastia com balão ou endoprótese expansível, inflamação, úlcera estomacal e duodenal, câncer, melanoma, câncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunção erétil, perda de audição, amaurose, bronquite crônica,

asma, fibrose pulmonar, septicemia por bactéria gram negativa, choque, anemia falciforme, glomerulonefrite, cólica renal, glaucoma, doenças do tecido conectivo, complicações diabéticas, complicações de cirurgia vascular ou cardíaca, ou após transplante de órgão, complicações de tratamento com ciclosporina, dor ou hiperlipidemia.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que o medicamento preparado é destinado ao tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil e angina do peito.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o medicamento preparado é destinado ao tratamento de hipertensão.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o medicamento preparado é destinado ao tratamento de hipertensão pulmonar.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que o medicamento preparado é destinado ao tratamento de hipertensão arterial pulmonar.

9. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, **caracterizado** pelo fato de que se destina ao tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, doenças coronárias, insuficiência cardíaca, isquemia renal e do miocárdio, insuficiência renal, isquemia cerebral, demência, enxaqueca, hemorragia subaracnoidal, síndrome de Raynaud, úlceras digitais ou hipertensão portal, bem como para o tratamento ou prevenção de aterosclerose, restenose após angioplastia com balão ou endoprótese expansível,

inflamação, úlcera estomacal e duodenal, câncer, melanoma, câncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunção erétil, perda de audição, amaurose, bronquite crônica, asma, fibrose pulmonar, septicemia por bactéria gram negativa, choque, anemia falciforme, glomerulonefrite, cólica renal, glaucoma, doenças do tecido conectivo, complicações diabéticas, complicações de cirurgia vascular ou cardíaca ou após transplante de órgão, complicações de tratamento com ciclosporina, dor ou hiperlipidemia.

10. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que se destina ao tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil e angina do peito.

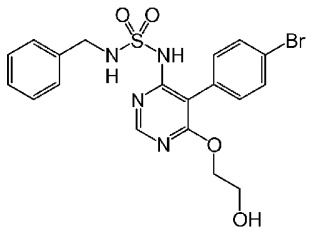
11. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que se destina ao tratamento de hipertensão.

12. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que se destina ao tratamento de hipertensão pulmonar.

13. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que se destina ao tratamento de hipertensão arterial pulmonar.

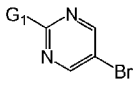
14. Processo para a preparação do composto da fórmula I, conforme descrito na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o processo compreende as seguintes etapas:

a) reagir um composto da fórmula $I\text{-}2_B$



I-2_B

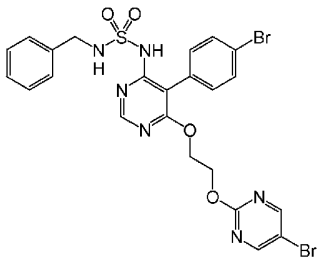
em que PG é benzilo, 4-metóxi-benzilo ou 2,4-dimetoxibenzilo, com um composto da fórmula I-3



I-3

em que G_1 representa um átomo de cloro ou bromo ou um grupo etilsulfonilometilsulfonilo ou etilsulfonilo, na presença de uma base forte; e

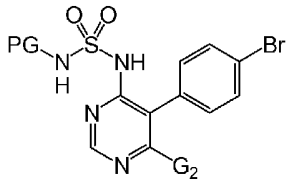
b) clivar o grupo benzilo do composto da fórmula I-1_B obtido na etapa a)



I-1_B

usando, quando PG é benzilo, BCl_3 ou BBr_3 ou, quando PG é 4-metóxi-benzilo ou 2,4-dimetoxibenzilo, nitrato de amónio de cério ou 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que compreende a etapa adicional de reagir um composto da fórmula I-4



I-4

em que PG representa benzilo e G_2 representa um átomo de halogénio com etileno glicol na presença de uma base para obter o composto da fórmula I.