



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 242 543**

② Número de solicitud: 200401050

⑤ Int. Cl.:
C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **30.04.2004**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.11.2005**

Fecha de la concesión: **30.10.2006**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **01.12.2006**

⑥ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.12.2006

⑦ Titular/es: **Universidad de Alcalá
Plaza de San Diego, s/n
28801 Alcalá de Henares, Madrid, ES**

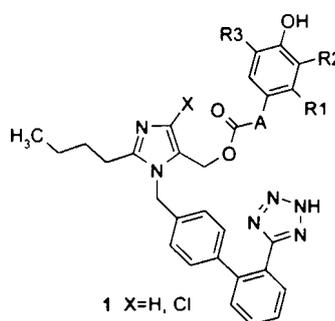
⑧ Inventor/es: **Alajarín Ferrández, Ramón;
Álvarez-Builla Gómez, Julio;
Díez Marqués, María Luisa;
García Navazo, Gonzalo;
Rodríguez Puyol, Diego;
Rodríguez Puyol, Manuel y
Vaquero López, Juan José**

⑨ Agente: **No consta**

⑩ Título: **Derivados de Losartan con propiedades antioxidantes.**

⑪ Resumen:

Derivados de Losartan con propiedades antioxidantes. La creación de fármacos con propiedades bloqueantes del receptor de la Angiotensina II y simultáneamente antioxidantes, puede resultar beneficiosa para prevenir el daño tisular en pacientes con riesgo cardiovascular. En la presente invención se describe la preparación de esteres de Losartan, un antagonista de Angiotensina II bien conocido, con ácidos provistos de grupos fenólicos, que tienen propiedades antioxidantes. Los productos finales 1 (fórmula 1) demuestran que siguen manteniendo las propiedades como antagonistas de Angiotensina, a la vez que presentan las propiedades antioxidantes esperadas.



ES 2 242 543 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

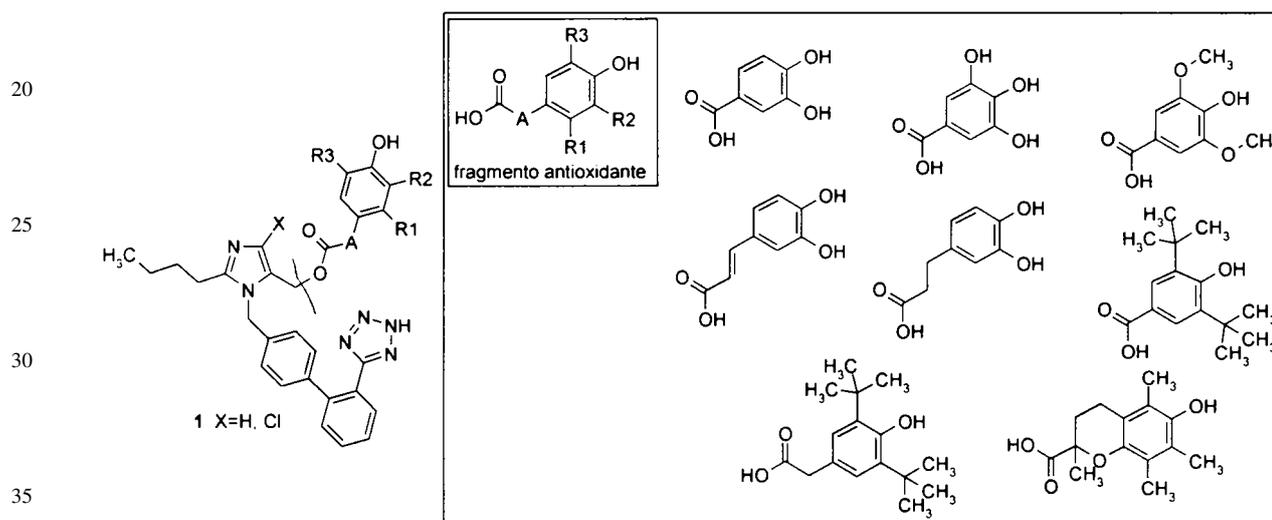
DESCRIPCIÓN

Derivados de Losartan con propiedades antioxidantes.

5 Sector de la técnica

Los productos objeto de la presente invención son esteres del producto Losartan (Carini, D. J.; Duncia, J. V.; Aldrich, P. E.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Pierce, M. E.; Price, W. A.; Santella III, J. B.; Wells, G. J.; Wexler, R. R.; Wong, P. C.; Yoo, S.-E.; Timmermans, P. B. M. W. M. *J. Med Chem.* **1991**, 34, 2525; Carini, D. J.; Duncia, J. J. Wang, P. C. B. US 5138069 (1988); Campbell, Jr., G. C.; Dwivedi, A. M.; Levorse, D. A.; McCauley, J. A.; Raghavan, K. S. US 5608075 (1995)) un antagonista de Angiotensina II bien conocido, con ácidos de la estructura indicada, que contienen al menos un grupo fenólico, tanto en forma de base como de sal farmacológicamente aceptable, donde el fragmento antioxidante puede ser cualquiera de los ácidos indicados en el esquema 1.

Esquema 1



Algunos ejemplos de los productos de la invención presente, sin que ésta se limite a ellos, son los siguientes:

40 (3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)acetato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil-3H-imidazol-4-ilmetilo.

45 3-(3,4-dihidroxi-fenil)propanoato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo.

6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-cromano-2-carboxilato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo.

50 Estado de la técnica

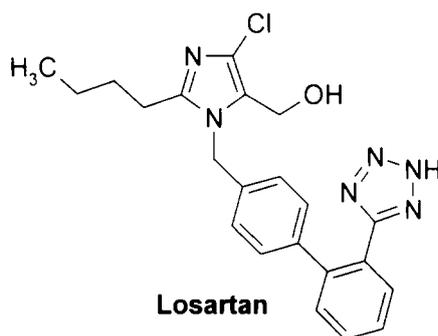
Las enfermedades cardiovasculares son, en la actualidad, la principal causa de muerte en los países desarrollados. Constituyen la vía final común de una serie de procesos, como la hipertensión arterial, la diabetes, las dislipemias o el tabaquismo, y se caracterizan por la aparición de lesiones en órganos tan importantes como el sistema nervioso central, el corazón o el riñón. El sustrato anatómico de estas enfermedades se caracteriza por la aparición de diversos grados de desestructuración de la pared arterial, disminución de la luz vascular e isquemia tisular, con el subsiguiente daño de los distintos parénquimas (Kaplan N.M. *Clinical hypertension*, 8th ed. chp. 4, pp 144-154. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. USA, 2002).

60 Los mecanismos responsables de estas alteraciones son muy complejos, pero tanto la Angiotensina II (Ang II) como los metabolitos activos derivados del oxígeno (MADO) parecen jugar un papel central en la génesis del daño vascular. Esto ha sido demostrado de forma repetida en estudios *in vitro* y en modelos experimentales de enfermedad cardiovascular (Berry C., Brosnan M. J., Fenell J., Hamilton C. A., Dominiczak A. F. "Oxidative stress and vascular damage in hypertension" *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **2001**, 10, 247; Luft F.C. "Mechanisms of vascular damage in hypertension". *Hypertension* **2001**, 37, 594.). En concreto, el Losartan (fórmula II), primer antagonista del receptor de Angiotensina II activo por vía oral que se sintetizó, ha demostrado, de forma repetida, su capacidad de protección tisular en pacientes hipertensos (Dahlof B., Devereux R., de Faire U., Fyhrquist F., Hedner T., Ibsen H., Julius S., Kjeldsen S., Kristianson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H.

“The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group”. *Am J Hypertens.* **1997**,10, 705). Por otra parte, también existen evidencias de que los antioxidantes pueden resultar beneficiosos en estos pacientes (Beswick R. A., Zhang H., Marable D., Catravas J. D., Hill W. D., Webb R. C. “Long term antioxidant administration attenuates mineralocorticoid hypertension and renal inflammatory response” *Hypertension* **2001.** 37, 781).

La hipótesis que ha conducido a elaborar la siguiente propuesta ha sido la siguiente: si se diseñan fármacos antihipertensivos capaces de bloquear a la vez la Ang II y los MADO, sus efectos beneficiosos en pacientes hipertensos serán superiores a los que ejercerían otros fármacos que bloquearan únicamente uno de estos dos sistemas (Sowers J. R. “Hypertension, angiotensin II and oxidative stress”. *New Eng. J. Med.* 346, 1999, 2002).

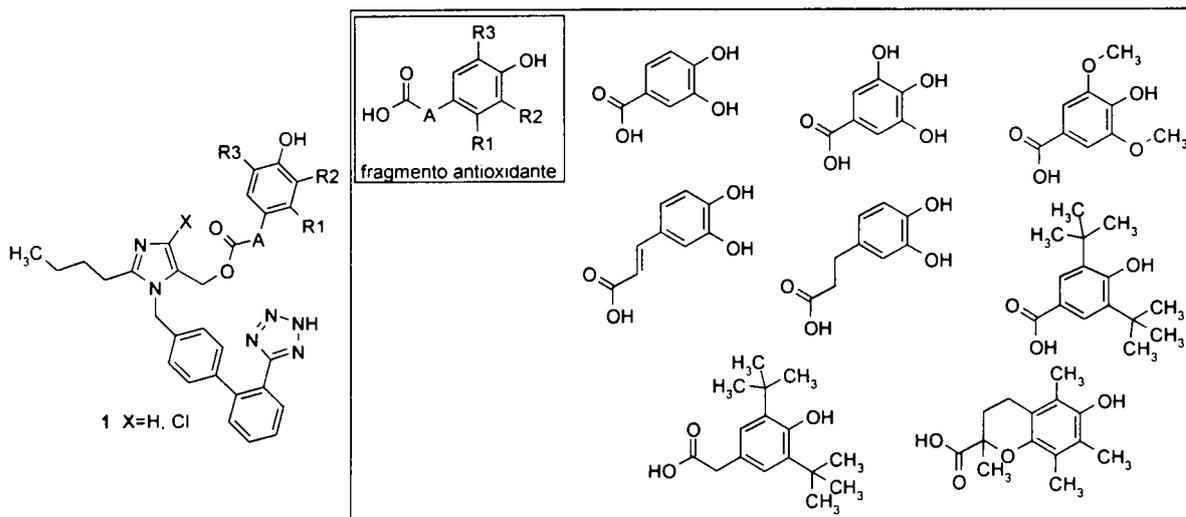
Fórmula II



Descripción de la invención

En la presente invención se describen ester de derivados de Losartan (Carini, D. J.; Duncia, J. V.; Aldrich, P. E.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Pierce, M. E.; Price, W. A.; Santella III, J. B.; Wells, G. J.; Wexler, R. R.; Wong, P. C.; Yoo, S.-E.; Timmermans, P. B. M. W. M., *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2525; Carini, D. J.; Duncia, J. J. Wang, P. C. B. US 5138069. Diciembre 6, 1988, continuación en parte de Campbell, Jr., G. C.; Dwivedi, A. M.; Levorse, D. A.; McCauley, J. A.;

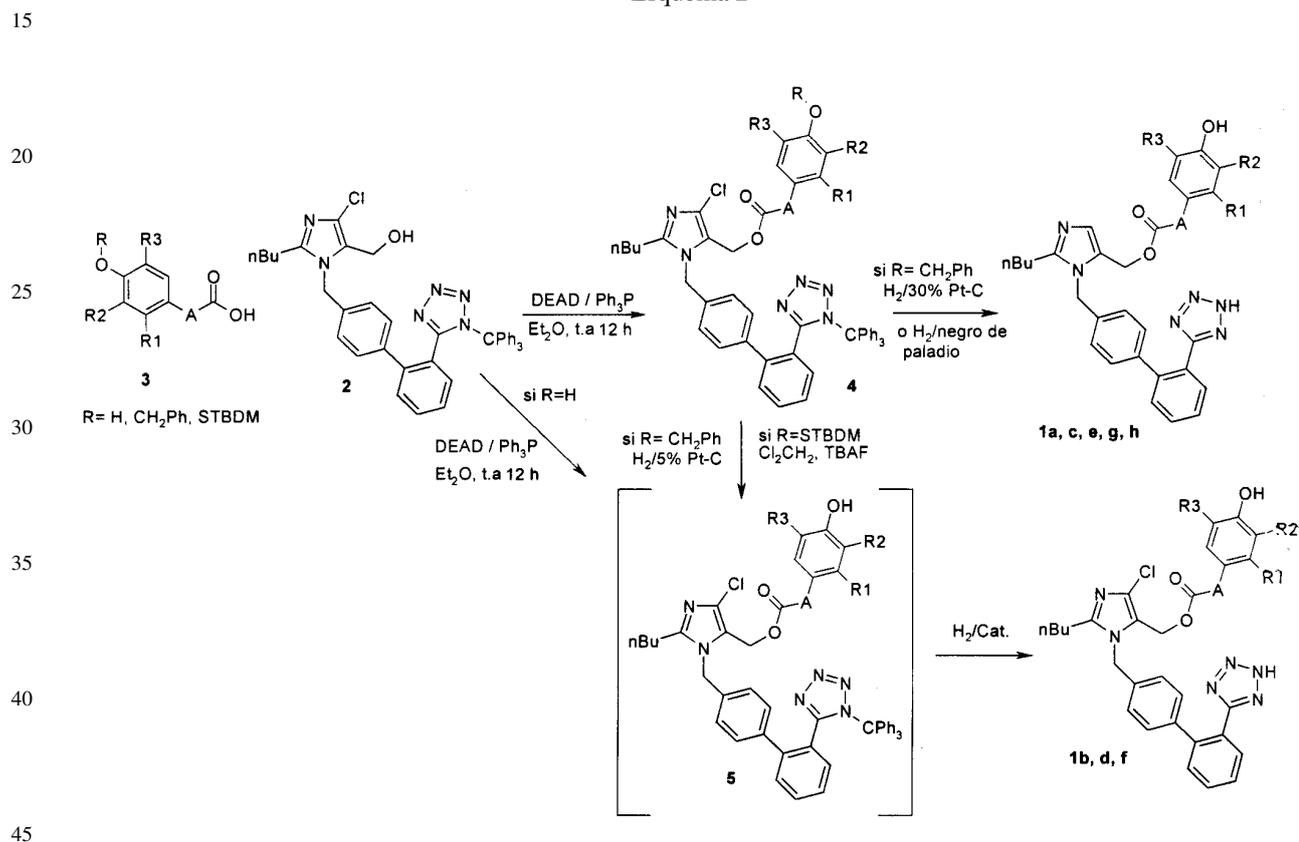
Esquema 1



Raghavan. K. S., **1995**, US 5608075), un antagonista de Angiotensina II bien conocido, y utilizado en terapéutica como antihipertensivo, con ácidos de la estructura indicada en el esquema como fragmento antioxidante. que contienen al menos un grupo fenólico. tanto en forma de base como de sal farmacológicamente aceptable, donde el fragmento antioxidante puede ser cualquiera de los ácidos indicados en el Esquema 1.

El método de síntesis está indicado en el Esquema 2. El procedimiento se inicia a partir de un derivado de la molécula de Losartan como 2, con un grupo protector trifenilmetilo en el anillo de tetrazol, que se hace reaccionar por medio de una reacción de Mitsunobu, con un ácido 3, donde el grupo fenólico generalmente está protegido con el grupo protector adecuado. Si el grupo fenólico de 3 no está protegido, entonces el producto obtenido es directamente 5. Si el grupo fenólico de 3 está protegido, entonces la reacción produce 4. El derivado 4 obtenido se desprotege posteriormente de dos maneras: en el caso de que el grupo protector R sea un grupo silano (STBDM), utilizando fluoruro de tetrabutilamonio para la liberación del grupo fenol, lo que permite el aislamiento de 5, y posteriormente hidrogenación catalítica, para liberar el tetrazol, produciendo 1. En el caso de que R sea un grupo bencilo, la hidrogenación catalítica permite obtener 1 a partir de 4 en un solo paso. Dependiendo de los casos, es posible modular el último paso, de manera que el enlace C-C1 se hidrogene. para producir los derivados 1a, c, e, g y h, o se mantenga en el producto final, generando los productos 1b, d y f.

Esquema 2



A título ilustrativo, el procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detalla a continuación en los siguientes ejemplos prácticos.

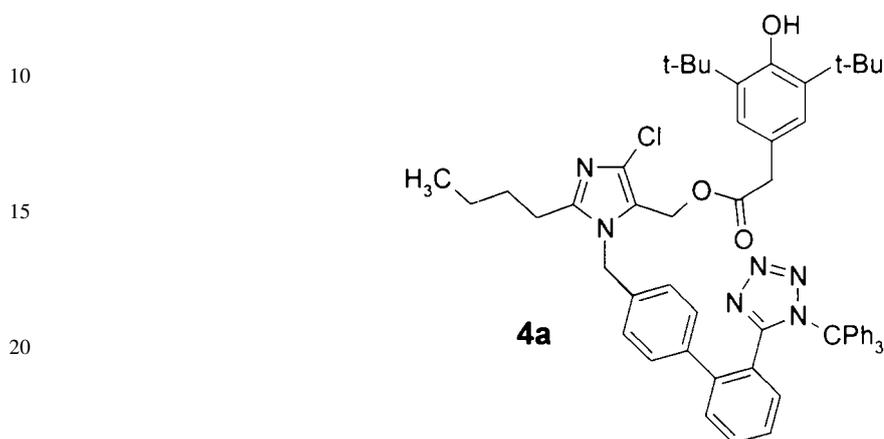
Descripción de los dibujos

Figura 1: muestra la Capacidad de Losartan (LOS) y 1c (GGN841) para inhibir la contracción celular inducida por Angiotensina II (Ang II).

Modo de realización de la invención

Ejemplo 1

5 (3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)acetato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imizadol-4-ilmetilo (4a)

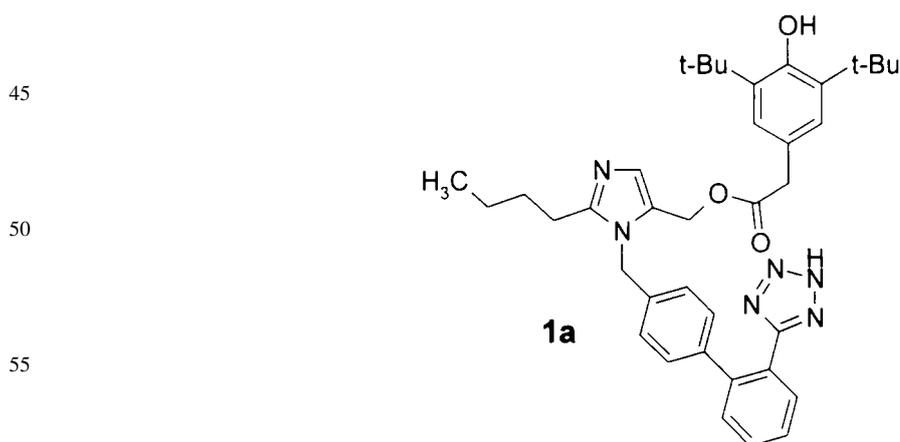


Una disolución del precursor de Losartan {2-butil-5-cloro-3-[2'-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}-metanol 2 (0,335 g, 0,5 mmoles) y trifenilfosfina (0,131 g, 0,5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) preparada bajo atmosfera de argón, se añade gota a gota sobre una disolución del ácido 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenilacético (0,132 g, 0,5 mmoles) 3a y azodicarboxilato de dimetilo (DEAD) (0,073 g, 0,5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) bajo argón, la mezcla resultante se deja agitando durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:AcOEt (1:1), obteniéndose 287 mg (63%) del producto en forma de aceite amarillo.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.90 (m, 1H); 7.43 (q, 2H); 7.38-7.16 (m, 10H); 7.07 (d, 2H, J= 6.4 Hz); 6.99 (s, 2H); 6.88 (d, 6H, J=6.90 Hz); 6.62 (d, 2H, J= 7.7 Hz); 5.14 (s, 1H); 4.93 (s, 2H); 4.78 (s, 2H); 3.35 (s, 2H); 2.47 (t, 2H, J= 7.7 Hz); 1.63 (q, 2H); 1.39 (s, 18H); 1.30 (sext., 2H); 0.85 (t, 3H, J= 7.3 Hz) ppm.

Análisis calculado para C₅₇H₅₉N₆O₃Cl (911.56): C: 75.10; H: 6.52; N: 9.21. Encontrado: C: 75.30; H: 6.43; N: 8.97.

3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)acetato de 2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imizadol-4-ilmetilo (1a)



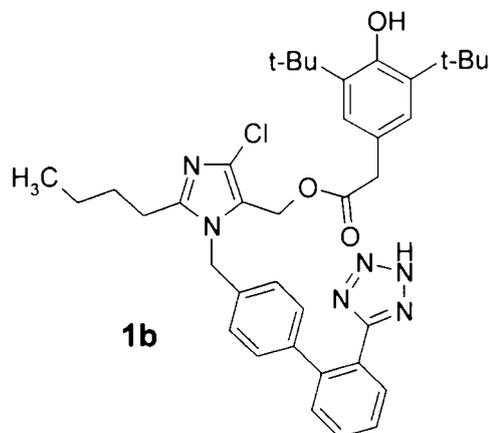
A una disolución del éster 4a (98.5 mg; 0,10 mmoles) en metanol (3 mL) bajo atmósfera de argón, se añade negro de paladio (29 mg, 0,27 mmoles). Se pasa una corriente de argón durante 10 minutos y se mantiene la agitación bajo hidrógeno (1 atm) durante 17 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt:MeOH (11:1) obteniéndose 0,031 g (44%) del producto como un aceite.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 11.0-9.5 (s_a, 1H); 8.07 (d, 1H, J= 6.6 Hz); 7.86 (q, 2H); 7.65 (d, 1H, J= 6.9 Hz); 7.58 (s, 1H); 7.19 (d, 2H, J= 8.2 Hz); 6.84 (s, 1H); 6.82 (d, 2H, J=7.9 Hz); 5.27 (s, 2H); 4.97 (s, 2H); 3.59 (s, 2H); 2.66 (t, 2H, J= 7.4 Hz); 2.37 (s, 1H); 1.86 (q, 2H); 1.68 (s, 18H); 1.58 (sext. 2H); 1.17 (t, 3H, J= 7.1 Hz) ppm.

ES 2 242 543 B1

Análisis calculado para $C_{38}H_{46}N_6O_3$ (634.81): C: 71.89; H: 7.30; N: 13.23. Encontrado: C: 72.01; H: 7.35; N: 13.62.

(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)acetato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3*H*-imidazol-4-ilmetilo (**1b**)



A una disolución del éster **4a** (164 mg; 0,18 mmoles) en metanol (4 mL) bajo atmósfera de argón, se añade Pt/C (5%) (852 mg, 0,011 mmoles). Se pasa una corriente de argón durante 10 minutos y se mantiene la agitación bajo hidrógeno (1 atm) durante 24 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH obteniéndose 0,036 g (31%) del producto como un aceite.

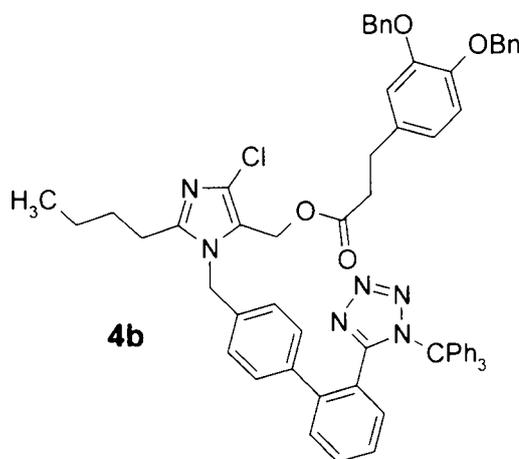
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz); 7.52 (q, 2H); 7.33 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz); 7.01 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz); 6.91 (s, 2H); 6.64 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz); 5.13 (s_a , 1H); 4.99 (s, 2H); 4.78 (s, 2H); 3.30 (s, 2H); 2.37 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz); 1.55 (q, 2H); 1.34 (s, 18H); 1.23 (sext. 2H); 0.85 (t, 3H, $J = 7.17$ Hz) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, MeOD): δ 173.1; 156.7; 154.2; 150.7; 142.6; 140.4; 139.3; 136.9; 132.3; 131.7; 131.5; 131.1; 130.6; 129.7; 129.0; 128.7; 127.2; 126.5; 125.9; 124.4; 122.5; 55.3; 48.3; 41.5; 35.5; 30.9; 30.8; 27.4; 23.3; 14.0 ppm.

Análisis calculado para $C_{38}H_{45}N_6O_3\text{Cl}$ (669.25): C: 68.19; H: 6.77; N: 12.55. Encontrado: C: 67.98; H: 6.63; N: 12.77.

Ejemplo 2

3-(3,4-bis-benciloxi-fenil)-propionato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3*H*-imidazol-4-ilmetilo (**4b**)



Una disolución del precursor de Losartan {2-butil-5-cloro-3-[2'-(2-tritil-2*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3*H*-imidazol-4-il}-metanol **2** (0,335 g, 0,5 mmoles) y trifenilfosfina (0,131 g, 0,5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) preparada bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota sobre una disolución del ácido 3-(3,4-bis-benciloxi)fenilpropanoico (0,181 g, 0,5 mmoles) **3b** y azodicarboxilato de dimetilo (DEAD) (0,073 g, 0,5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) bajo

ES 2 242 543 B1

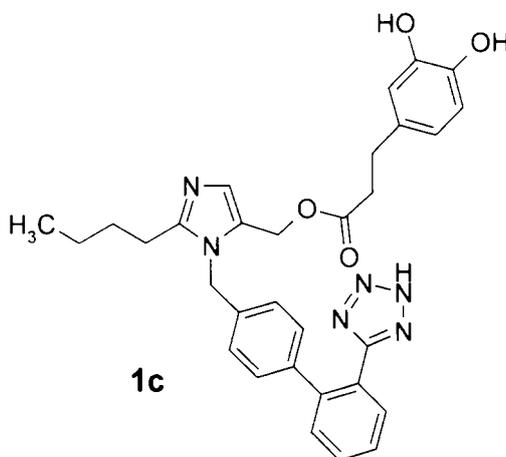
argón, la mezcla resultante se deja agitando durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:AcOEt (1:1), obteniéndose 0,318 g (63%) del producto en forma de aceite amarillo.

5 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.95-7.90 (m, 1H); 7.49-7.20 (m, 21H); 7.09 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); 6.96 (d, 6H, $J = 1.0$ Hz); 6.69 (m, 6H); 5.12 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 4.93 (s, 2H); 4.85 (s, 2H); 2.72 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz); 2.47 (t, 2H, $J = 7.81$); 2.34 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz); 1.64 (q, 2H); 1.29 (sext, 2H); 0.86 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz) ppm.

10 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 172.1; 163.7; 148.8; 147.7; 147.2; 141.0; 140.9; 140.8; 137.2; 137.0; 134.0; 133.4; 130.5; 130.1; 130.0; 129.8; 129.6; 128.2; 128.1; 127.6; 127.5; 127.17; 127.12; 126.0; 124.8; 120.8; 120.3; 115.1; 115.0; 82.7; 71.3; 71.1; 54.1; 47.0; 35.4; 30.1; 29.5; 26.7; 22.3; 13.7 ppm.

15 Análisis calculado para $\text{C}_{64}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_4\text{Cl}$ (1009.62): C: 76.14; H: 5.69; N: 8.32. Encontrado: C: 76.02; H: 5.72; N: 8.57.

15 *3-(3,4-Dihidroxi-fenil)propanoato de 2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (1c)*



40 A una disolución del éster 4b (0,183 g; 0,18 mmoles) en metanol:acetato de etilo (4:3) (7 mL), bajo atmósfera de argón, se añade Pd/C (30%) (45 mg, 0,42 mmoles). Se pasa una corriente de argón durante 10 minutos y se mantiene la agitación bajo hidrógeno (1 atm) durante 5 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt:MeOH (2:1) obteniéndose 0,058 g (56%) del producto como aceite.

45 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, MeOD): δ 7.58-7.31 (m, 4H); 7.10 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz); 6.80 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); 6.71-6.59 (m, 2H); 6.40 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.2$ Hz); 5.08 (s, 2H); 5.00 (s, 2H); 2.66 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz); 2.64 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz); 2.34 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz); 1.58 (q, 2H); 1.31 (sext, 2H); 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz) ppm.

50 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, MeOD): δ 173.9; 162.0; 151.8; 146.0; 144.4; 142.4; 141.8; 135.9; 133.0; 131.6; 131.1; 130.6; 130.2; 130.1; 128.4; 128.1; 127.8; 126.5; 120.3; 116.3; 116.2; 56.1; 36.7; 31.2; 30.7; 27.2; 23.3; 14.0 ppm.

55 Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4$ (552.62): C: 67.37; H: 5.83; N: 15.20. Encontrado: C: 67.42; H: 5.61; N: 15.06.

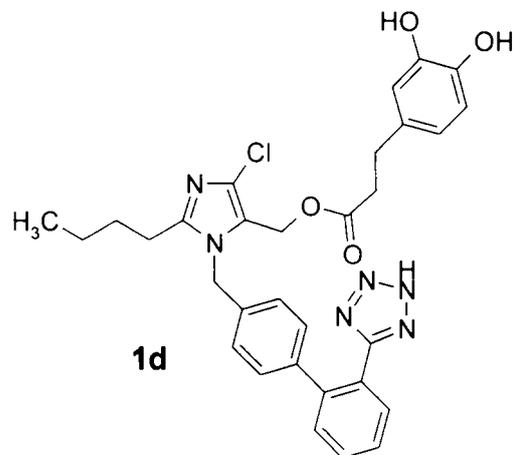
55

60

65

ES 2 242 543 B1

3-(3,4-Dihidroxi-fenil)propanoato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (1d)



A una disolución del éster 4b (0,135 g; 0,13 mmoles) en metanol:acetato de etilo (4:3)(7 mL), bajo atmósfera de argón, se añade Pt/C (5%) (822 mg, 0,21 mmoles). Se pasa una corriente de argón durante 10 minutos y se mantiene la agitación bajo hidrógeno (1 atm) durante 24 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt:MeOH (4:3) obteniéndose 0,015 g (19%) del producto como aceite.

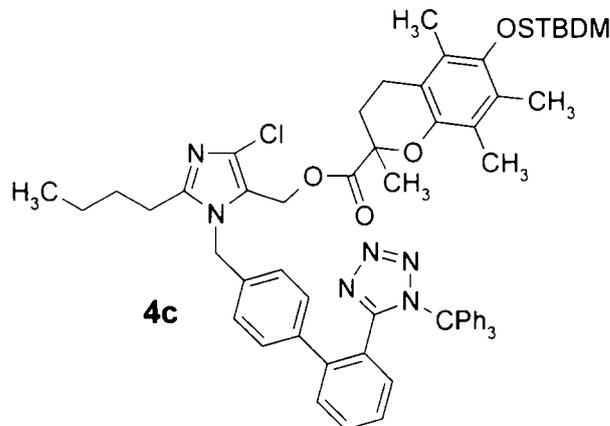
¹H-RMN (200 MHz, MeOD): δ 7.72-7.36 (m, 4H); 7.11 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 6.87 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 6.71-6.53 (m, 3H); 5.08 (s, 2H); 5.00 (s, 2H); 2.78 (t, 2H, J = 7.2 Hz); 2.47 (t, 2H, J = 7.8); 2.34 (t, 2H, J = 7.7 Hz); 1.58 (q, 2H); 1.39 (sext, 2H); 0.90 (t, 3H, J = 7.2 Hz) ppm.

¹³C-RMN (50 MHz, MeOD): δ 175.1; 157.0; 150.7; 147.1; 147.0; 142.6; 140.5; 136.5; 132.2; 131.6; 131.5; 130.7; 129.9; 128.9; 126.9; 124.8; 124.4; 123.1; 122.1; 121.9; 118.0; 78.4; 73.4; 62.2; 55.7; 32.0; 30.9; 27.3; 26.0; 23.3; 22.0; 14.0; 12.9; 12.1; 11.9 ppm.

Análisis calculado para C₃₁H₃₁N₆O₄Cl (587.06): C: 63.42; H: 5.32; N: 10.90. Encontrado: C: 63.53; H: 5.21; N: 11.04.

Ejemplo 3

6-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,5,7,8-tetrametil-cromano-2-carboxilato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (4c)



Una disolución del precursor de Losartan {2-butil-5-cloro-3-[2'-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}-metanol 2 (0,335 g, 0,5 mmoles) y trifenilfosfina (0,131 g, 0,5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) preparada bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota sobre una disolución del ácido ácido 6-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico (0,182 g, 0,5 mmoles) 3c y azodicarboxilato de dimetilo (DEAD) (0,073 g, 0,5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) bajo argón, la mezcla resultante se deja agitando durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un residuo que se cromatografía

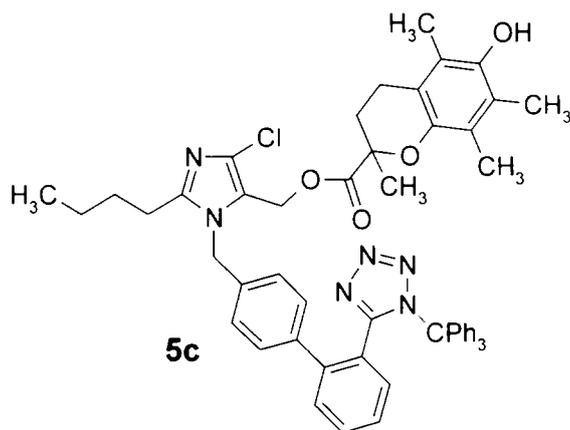
ES 2 242 543 B1

sobre gel de sílice eluyendo con hexano:AcOEt (1:1), obteniéndose 0.212 g (42%) del producto en forma de aceite amarillo.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.93-7.91 (m, 1H); 7.45 (q, 2H); 7.33-7.18 (m, 10H); 6.78 (d, 4H, J= 8.1 Hz); 6.88 (d, 6H, J= 7.5 Hz); 4.63 (d, 2H, J=13.5 Hz); 4.40 (d, 2H, J= 17.3 Hz); 2.532-2.232 (m, 5H); 2.13 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 1.94 (s, 3H); 1.84-1.74 (m, 1H); 1.59 (q, 2H); 1.54 (s, 3H); 1.24 (sext, 2H); 1.02 (s, 9H); 0.83 (t, 3H); 0.09 (s, 6H) ppm.

Análisis calculado para C₆₁H₆₇N₆O₄ClSi (1011.76): C: 72.41; H: 6.67; N: 8.30. Encontrado: C: 72.12; H: 6.40; N: 8.17.

6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-cromano-2-carboxilato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (5c)



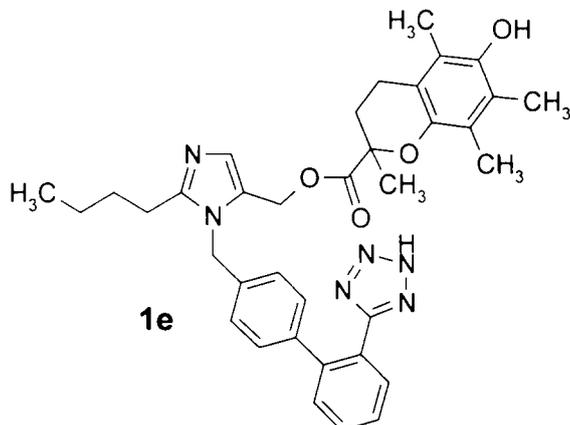
El éster 4c (0,140 g, 0,138 mmoles) se disuelve en diclorometano (2 mL) y se añade una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (0,152 mL; 0,152 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 16 h. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hex:AcOEt (1:1) obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (0,057 g; 50%).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.93-7.88 (m, 1H); 7.45 (q, 2H); 7.35-7.16 (m, 10H); 7.04 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 6.88 (d, 6H, J = 6.9 Hz); 6.49 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 4.73 (d, 1H, J = 13.6 Hz); 4.55 (d, 1H, J = 13.6 Hz); 4.45 (c, 2H, J = 17.3 Hz); 4.30 (s, 1H); 2.58-2.28 (m, 5H); 2.17 (s, 3H); 2.14 (s, 3H); 1.98 (s, 3H); 1.86-1.73 (m, 1H); 1.60 (q, 2H); 1.54 (s, 3H); 1.24 (sext, 2H); 0.85 (t, 3H) ppm.

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 187.3; 173.6; 163.7; 148.7; 145.6; 145.3; 141.0; 141.0; 140.8; 133.9; 130.6; 130.1; 130.0; 129.8; 128.8; 128.2; 127.6; 127.5; 125.9; 124.8; 122.3; 121.1; 120.0; 118.5; 116.9; 82.7; 77.2; 55.0; 46.3; 30.7; 29.6; 26.6; 25.5; 22.4; 21.0; 13.8; 12.4; 11.9; 11.3 ppm.

Análisis calculado para C₅₅H₅₃N₆O₄Cl (897.5): C: 73.60; H: 5.95; N: 9.36. Encontrado: C: 73.52; H: 5.64; N: 9.27.

6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-cromano-2-carboxilato de 2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (1e)



ES 2 242 543 B1

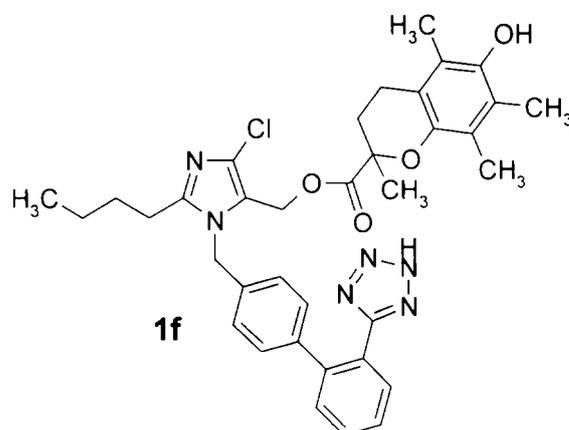
A partir de 5c (0.050 g; 0,056 mmoles), disuelto en metanol (2 mL) bajo atmósfera de argón. se añade Pd /C (30%) (15 mg; 0,14 mmoles). Se pasa una corriente de argón durante 10 minutos y se mantiene la agitación bajo hidrógeno (1 atm) durante 6 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/AcOEt (1:5), obteniéndose 0.014 g (41%) del producto en forma de un aceite.

¹H-RMN (200 MHz, MeOD): δ 7.61-7.44 (m, 4H); 7.11 (s, 1H); 7.09 (d, 2H, J= 8.2 Hz); 6.69 (d, 2H, J= 8.2 Hz); 5.00 (d, 1H, J=13.5 Hz); 4.79 (d, 1H, J = 13.5 Hz); 4.66 (d, 1H, J = 17.2 Hz); 4.47 (d, 1H, J= 17.2 Hz); 2.68-2.53 (m, 3H); 2.40-2.30 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.02 (s, 3H); 1.83-1.75 (m, 1H); 1.58 (q, 2H); 1.55 (s, 3H); 1.32 (sext, 2H); 0.93 (t, 3H, J = 7.3 Hz.) ppm.

¹³C-RMN (50 MHz, MeOD): δ 175.2; 160.1; 151.8; 147.2; 147.1; 142.5; 141.6; 135.7; 131.7; 131.3; 131.0; 130.8; 129.8; 128.6; 128.3; 127.9; 127.3; 126.6; 124.4; 123.1, 121.9; 118.1; 79.4; 78.4; 56.8; 47.4; 32.0; 30.6; 27.0; 25.9; 23.2; 22.0; 13.9; 12.9; 12.0; 11.8 ppm.

Análisis calculado para C₃₆H₄₀N₆O₄ (620.74): C: 69.65; H: 6.49; N: 13.53. Encontrado: C: 69.83; H: 6.52; N: 13.37.

6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-cromano-2-carboxilato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (1f)



A partir de 5c (0,060 g; 0,06 mmoles), disuelto en metanol:acetato de etilo (4:1) (4,5 mL) bajo atmósfera de argón, se añade Pt/C (5%) (31 mg; 0,008 mmoles). Se pasa una corriente de argón durante 10 minutos y se mantiene la agitación bajo hidrógeno (1 atm) durante 24 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/AcOEt (4:1), se obtuvieron 0,016 g (36%) del producto en forma de un aceite.

¹H-RMN (200 MHz, MeOD): δ 7.71-7.49 (m, 4H); 7.09 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 6.74 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 4.66 (d, 1H, J = 17.2 Hz); 4.41 (d, 1H, J = 17.4 Hz); 2.62-2.52 (m, 3H); 2.44-2.35 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.035 (s, 3H); 1.86-1.77 (m, 1H); 1.65-1.43 (m, 5H); 1.32 (sext, 2H); 0.92 (t, 3H, J= 7.2 Hz.) ppm.

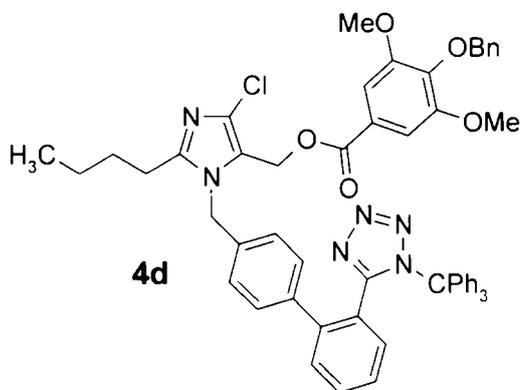
¹³C-RMN (50 MHz, MeOD): δ 187.3; 173.6; 163.7; 148.7; 145.6; 145.3; 141.0; 141.0; 140.8; 133.9; 130.6; 130.1; 130.0; 129.8; 128.8; 128.2; 127.6; 127.5; 125.9; 124.8; 122.3; 121.1; 120.0; 118.5; 116.9; 82.7; 77.2; 55.0; 46.3; 30.7; 29.6; 26.6; 25.5; 22.4; 21.0; 13.8; 12.4; 11.9; 11.3 ppm.

Análisis calculado para C₃₆H₃₉N₆O₄Cl (655.1): C: 65.99; H: 5.99; N: 12.82. Encontrado: C: 66.21; H: 6.08; N: 13.01.

ES 2 242 543 B1

Ejemplo 4

4-benciloxi-3,5-dimetoxi-benzoato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (4d)



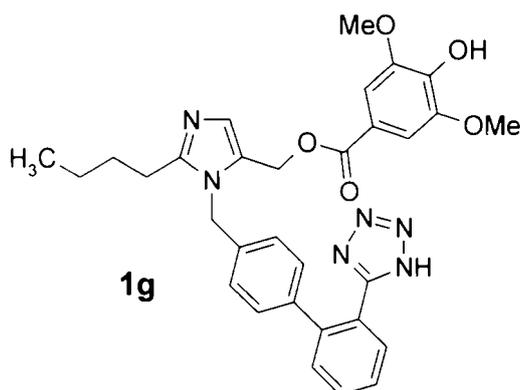
Una disolución del precursor de Losartan {2-butil-5-cloro-3-[2'-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}-metanol 2 (0,335 g, 0.5 mmoles) y trifetilfosfina (0,131 g, 0.5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) preparada bajo atmosfera de argón, se añade gota a gota sobre una disolución del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico (151 mg, 0.52 mmoles) 3d y azodicarboxilato de dimetilo (DEAD) (0,073 g, 0.5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) bajo argón, la mezcla resultante se deja agitando durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:AcOEt (1:1), obteniéndose 307 mg (62%) del producto como un aceite.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.018-7.95 (m, 1H); 7.54-7.50 (m, 4H); 7.43-7.23 (m, 15H); 7.14 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 6.99 (d, 6H, J = 7.2 Hz); 6.81 (d, 2H, J = 6.7 Hz); 5.17 (s, 2H); 5.13 (s, 4H); 3.88 (s, 6H); 2.58 (t, 2H, J = 7.8 Hz); 1.74 (q, 2H, J = 7.9 Hz); 1.34 (sext, 2H, J = 7.9); 0.93 (t, 3H, J = 7.2 Hz) ppm.

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 165.6; 163.7; 153.0; 148.8; 141.1; 141.0; 140.9; 137.1; 134.0; 130.5; 130.3; 130.0; 129.9; 129.7; 128.2; 128.1; 128.0; 127.8; 127.6; 127.5; 125.9; 125.0; 124.4; 120.5; 106.8; 82.7; 74.8; 56.2; 54.8; 47.2; 29.6; 26.8; 22.4; 13.7 ppm.

Análisis calculado para C₅₇H₅₁N₆O₅Cl (935.50): C: 73.18; H: 5.49; N: 8.98. Encontrado: C: 73.32; H: 5.57; N: 8.67.

4-Hidrox-3,5-dimetoxi-benzoato de 2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (1g)



A partir de 4d (0,063 g; 0,067 mmoles), disuelto en metanol:acetato de etilo (3:1)(4 mL) bajo atmósfera de argón, se añade Pd/C (30%) (30 mg; 0,28 mmoles). Se pasa una corriente de argón durante 10 minutos y se mantiene la agitación bajo hidrógeno (1 atm) durante 5 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/AcOEt (1:3), obteniéndose 0,020 g (42%) del producto en forma de un aceite.

¹H-RMN (200 MHz, MeOD): δ 7.53-7.39 (m, 4H); 7.37 (s, 1H); 7.17-7.11 (m, 2H); 7.00 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 6.83 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 6.83 (s, 2H); 5.30 (s, 2H); 3.37 (s, 6H); 2.65 (t, 2H); 1.63 (q, 2H); 1.32 (sext, 2H); 0.91 (t, 3H, J = 7.3 Hz) ppm.

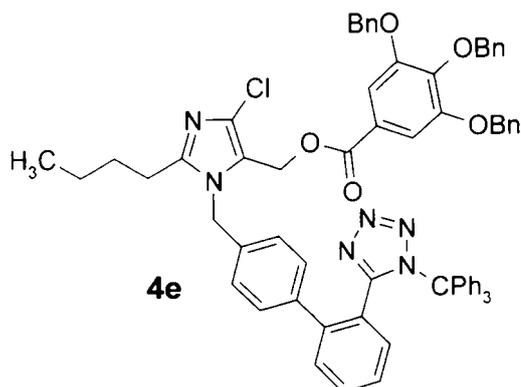
ES 2 242 543 B1

^{13}C -RMN (50 MHz, MeOD): δ 162.3; 152.1; 142.3; 141.8; 131.8; 131.2; 130.6; 130.1; 128.6; 128.0; 108.1; 56.8; 56.5; 30.8; 29.6; 27.7; 25.7; 23.3; 18.3; 14.1 ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5$ (568.62): C: 65.48; H: 5.67; N: 14.77. Encontrado: C: 65.92; H: 5.83; N: 14.96.

Ejemplo 5

3,4,5-tris-benziloxi-benzoato de 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (4e)



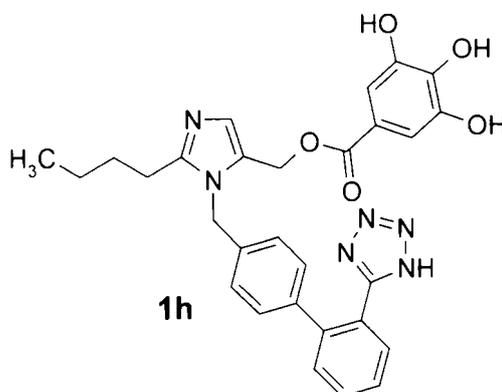
Una disolución del precursor de Losartan {2-butil-5-cloro-3-[2'-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}-metanol 2 (0,335 g, 0,5 mmoles) y trifenilfosfina (0.131 g, 0.5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) preparada bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota sobre una disolución del ácido 3,4,5-tris-benciloxibenzoico (0,220 mg, 0.5 mmoles) 3e y azodicarboxilato de dimetilo (DEAD) (0.073 g, 0,5 mmoles) en éter anhidro (20 mL) bajo argón, la mezcla resultante se deja agitando durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:AcOEt (1:1), obteniéndose 0,343 g (63%) del producto como un aceite.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7.94-7.89 (m, 1H); 7.45-7.23 (m, 29H); 7.02 (d, 2H, $J=7.9$ Hz); 6.90 (d, 6H, $J=7.2$ Hz); 6.69 (d, 2H, $J=7.9$ Hz); 5.122 (s, 2H); 5.079 (s, 6H); 5.01 (s, 2H); 2.50 (t, 2H); 1.68 (q, 2H, $J=7.2$ Hz); 1.30 (sext, 2H, $J=7.4$); 0.87 (t, 3H, $J=7.3$ Hz) ppm.

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 206.7; 165.3; 163.7; 152.3; 148.8; 142.5; 141.1; 140.9; 137.2; 136.4; 133.9; 130.6; 130.3; 130.0; 129.9; 129.7; 128.4; 128.3; 128.1; 128.0; 127.9; 127.6; 127.5; 127.3; 125.9; 125.0; 124.3; 120.5; 109.1; 82.7; 77.1; 75.0; 71.2; 54.8; 47.2; 30.9; 29.7; 26.9; 22.4; 13.8 ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{69}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_5\text{Cl}$ (1087.69): C: 76.19; H: 5.46; N: 7.72. Encontrado: C: 76.10; H: 5.52; N: 7.53.

3,4,5-tris-hidroxi-benzoato de 2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetilo (1h)



A partir de 4e (0,120 g; 0,11 mmoles), disuelto en metanol:acetato de etilo (3:1)(8 mL) bajo atmósfera de argón, se añade Pd/C (30%) (30 mg; 0,28 mmoles). Se pasa una corriente de argón durante 10 minutos y se mantiene la agitación bajo hidrógeno (1 atm) durante 2.5 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra sobre celita y se elimina el

disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/AcOEt (2:1), obteniéndose 0,042 g (72%) del producto en forma de un aceite.

¹H-RMN (200 MHz, MeOD): δ 7.55-7.30 (m, 4H); 7.13 (s, 1H); 7.025 (d, 2H, J= 7.4 Hz); 6.90-6.81 (m, 4H); 5.29 (s, 2H); 5.24 (s, 2H); 2.65 (t, 2H); 1.62 (q, 2H); 1.32 (sext, 2H); 0.89 (t, 3H, J= 7.1 Hz) ppm.

Análisis calculado para C₂₉H₂₈N₆O₅ (540.57): C: 64.43; H: 5.22; N: 14.54. Encontrado: C: 64.78; H: 5.13; N: 14.28.

10 Aplicación de la invención

La medida de la capacidad antioxidante se realizó en todos los casos. Dado que los experimentos de desplazamiento de la Angiotensina II (Ang II) marcada de su receptor y de inhibición de la contracción analizan un mismo fenómeno, la capacidad bloqueante de la Angiotensina II, estos experimentos no se hicieron sistemáticamente con todos los compuestos sintetizados.

Medida de la capacidad antioxidante total

Para la medida de la capacidad antioxidante total, se ha utilizado el kit "Total Antioxidant Status Assay" (Calbiochem Cat No 615700). Esta prueba analiza la capacidad de los antioxidantes para bloquear la oxidación del ABTS [2,2'-Azino-di(3-etilbenzotiazolina sulfonato)], en presencia de metmioglobina y peróxido de hidrógeno (Miller N. J., Rice-Evans C., Davies M.J., Gopinathan V., Milner A., *Clin. Sci.* 1993, 84, 407). Se analizó la capacidad antioxidante de concentraciones equimolares (1 μM) de siete de los compuestos sintetizados, en comparación con Losartan, y los resultados se recogen en la Tabla 1. Los datos que se muestran son la media ± EEM de 5 experimentos, y el asterisco representa diferencias estadísticamente significativas con respecto a Losartan. Los resultados se expresan en mM de peróxido de hidrógeno eliminados, y demuestran que los compuestos sintetizados poseen una gran capacidad antioxidante, especialmente el GGN 1231.

Medida del desplazamiento de la Angiotensina II (Ang II) de su receptor

Estos estudios se realizaron con Ang II marcada con I¹²⁵, evaluando la capacidad de concentraciones equimolares (10 nM) de los distintos compuestos para desplazar al ligando radioactivo de sus receptores (Torrecillas G., Boyano-Adanez M.C., Medina J., Parra T., Griera M., Lopez-Ongil S., Arilla E., Rodriguez-Puyol M., Rodriguez-Puyol D. "The role of hydrogen peroxide in the contractile response to angiotensin II". *Mol. Pharmacol.* **2000**. 59. 104). Los resultados se recogen también en la Tabla 1, y lo que se muestra es el porcentaje de desplazamiento de la hormona marcada. Esta unión, de 890 ± 35 cpm/pocillo (media ± EEM) en las condiciones experimentales seleccionadas en el estudio, se consideró, en cada experimento individual, como 100%. Se muestra la media ± EEM de 5 experimentos independientes y, en todos los casos, los compuestos sintetizados desplazaron más activamente la Ang II marcada de su receptor que el Losartan, si bien las diferencias detectadas no fueron estadísticamente significativas. Esto demuestra que, a pesar de las modificaciones estructurales introducidas en las moléculas, ninguna de ellas ha perdido la capacidad bloqueante de la Ang II.

Medida de la inhibición de la contracción celular en presencia de Ang II

En estos estudios se evaluó la capacidad de los compuestos sintetizados para prevenir la contracción celular en presencia de la propia Ang II, en comparación con el Losartan. Se trata de un ensayo funcional, que demuestra, *in vitro*, el posible potencial vasodilatador en la pared vascular. El estudio se realizó en células mesangiales humanas, muy parecidas a las células musculares lisas de la pared vascular, y la contracción celular se midió microfotografiando a las células de forma seriada y analizando el área de sección celular tras la preincubación durante 5 min. con los distintos antagonistas y posterior tratamiento con Ang II (1 μM, 30 min.) (Duque I., Garcia-Escribano C., Rodriguez-Puyol M., Diez-Marques M. L., López-Novoa J. M., Arribas I, Hernando L., Rodríguez-Puyol D. "Effects of reactive oxygen species on cultured rat mesangial cells and isolated rat glomeruli". *Am J. Physiol.* **1992**, 263, F466.). Los resultados, que se muestran en la Tabla 1, son la media ± EEM de 4 experimentos independientes, y los valores se expresan en porcentaje de inhibición de la contracción, considerando como 100% de inhibición de la contracción la ausencia de cambios del área de sección celular. Todos los compuestos sintetizados de novo fueron más eficaces que el Losartan para inhibir la contracción celular, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativa.

60

65

ES 2 242 543 B1

TABLA 1

Medida de la capacidad antioxidante, del desplazamiento de la angiotensina II (Ang II) marcada y de la capacidad de inhibición de la contracción inducida por la propia Ang II

| | Capacidad Antioxidante | Desplazamiento de Ang II marcad | Inhibición de Contracción | |
|----|------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------|
| 5 | LOSARTAN | 0.04 ± 0.01 | 53 ± 8% | 62 ± 4% |
| 10 | 1a (GGN 621) | 0.24 ± 0.02* | 77 ± 18% | NR |
| | 1b(GGN 552) | 0.16 ± 0.02* | 65 ± 10% | 71 ± 5% |
| 15 | 1c (GGN 841) | 0.32 ± 0.02* | 60 ± 6% | 77 ± 8% |
| | 1d (GGN 1231) | 1.73 ± 0.09* | NR | 64 ± 5% |
| 20 | 1e (GGN 731) | 0.27 ± 0.03* | 65 ± 11% | NR |
| | 1f (GGN 1181) | 0.25 ± 0.03* | NR | 71 ± 7% |
| 25 | 1g (GGN 811) | 0.31 ± 0.04* | 66 ± 9% | NR |

Notas

30 *En los experimentos de análisis de la capacidad antioxidante, todos los compuestos fueron utilizados a una concentración de 1 µM, y los resultados se expresan en mM de peróxido de hidrógeno eliminados por el compuesto. En el análisis del desplazamiento de la Ang II marcada, tanto el Losartan como los distintos compuestos fueron utilizados a una concentración de 10 nM, y los resultados se expresan en porcentaje de desplazamiento de la Ang II marcada de su receptor. En los experimentos de inhibición de la contracción, todos los antagonistas, fueron utilizados a una concentración de 10 nM, y los resultados se expresan en tanto por ciento de inhibición de la contracción. En todos los casos, se hicieron 5 experimentos independientes, y los valores que se representan son la media ± EEM. *p<0'05 vs Losartan. En algunos casos, no se realizaron determinados ensayos (NR).*

40 *Medida de la capacidad para bloquear la contracción celular en presencia de Ang II y de peróxido de hidrógeno*

En estos estudios se evaluó la capacidad de uno de los compuestos sintetizados, el de mayor capacidad antioxidante, el producto 1c (GGN841), para prevenir la contracción celular en presencia de 2 agonistas contráctiles, la propia Ang II y un metabolito activo derivado del oxígeno, el peróxido de hidrógeno. Se trata de un ensayo funcional, que demuestra, *in vitro*, el posible potencial vasodilatador e inhibidor de las acciones celulares de los metabolitos activos derivados del oxígeno en células de la pared vascular. El estudio se realizó en células mesangiales humanas, muy parecidas a las células musculares lisas de la pared vascular, y la contracción celular se midió microfotografiando a las células de forma seriada, y analizando el área de sección celular tras los distintos tratamientos (Duque I., Garcia-Escribano C., Rodríguez-Puyol M., Díez-Marques M.L., López-Novoa J.M., Arribas I., Hernando L., Rodríguez-Puyol D. "Effects of reactive oxygen species on cultured rat mesangial cells and isolated rat glomeruli". *Am J Physiol.* **1992**, 263, F466.). Los resultados, que se muestran en la Figura 1, son la media ± EEM de 4 experimentos independientes, y los valores se expresan en porcentaje del área celular en condiciones control. al que se le da un valor arbitrario de 100%. El producto 1c (CGN841) fue comparable a Losartan en su capacidad para inhibir la contracción inducida por Angiotensina II, pero fue superior en el bloqueo de los efectos celulares del peróxido de hidrógeno.

55 La contracción celular se analizó midiendo, en microfotografías seriadas, los cambios en el área de sección celular (ASC). Las células fueron preincubadas con diferentes concentraciones de Losartan y 1c (GGN841) durante 5 min, y tratadas posteriormente con Angiotensina II (1 µM, 30 min). Los resultados se expresan como porcentaje del ASC basal (% ASC), y son la media de 4 experimentos diferentes. El análisis estadístico no evidenció diferencias significativas entre el efecto del Losartan y 1c.

65 Todo ello confirma las propiedades de los productos 1, como antagonistas de Angiotensina II, que adicionalmente, presentan propiedades como antioxidantes, lo que supondría una mejora. en relación con Losartan y productos relacionados, para tratar la hipertensión, contrarrestando simultáneamente los efectos de la Angiotensina II así como los provocados por los metabolitos activos derivados del oxígeno (MADO).

Los derivados de Losartan de la presente invención mejoran las propiedades antihipertensivas del Losartan, previniendo el daño tisular producido, tanto por la Angiotensina II como por los metabolitos activos derivados del oxígeno

ES 2 242 543 B1

(MADO), todo ello con la misma molécula, garantizando una farmacocinética homogénea. Además sus características moleculares permiten su desarrollo como antihipertensivos ventajosos, con relación al mantenimiento en mejores condiciones del sistema cardiovascular de los pacientes hipertensos, de forma superior a los antagonistas de Angiotensina II utilizados en la actualidad.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

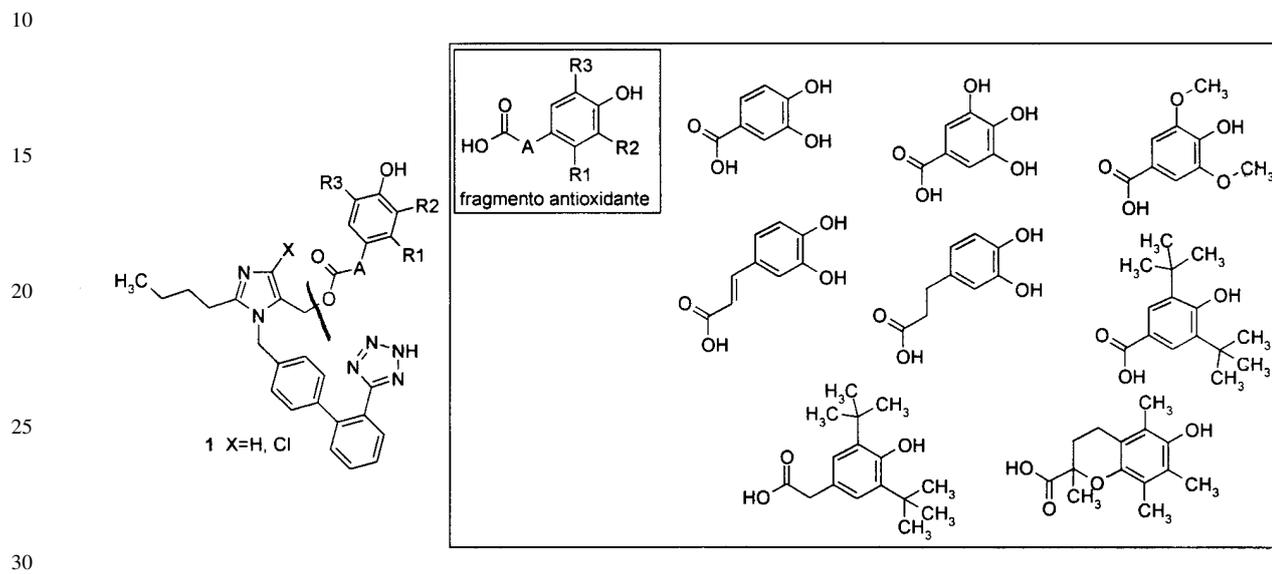
60

65

REIVINDICACIONES

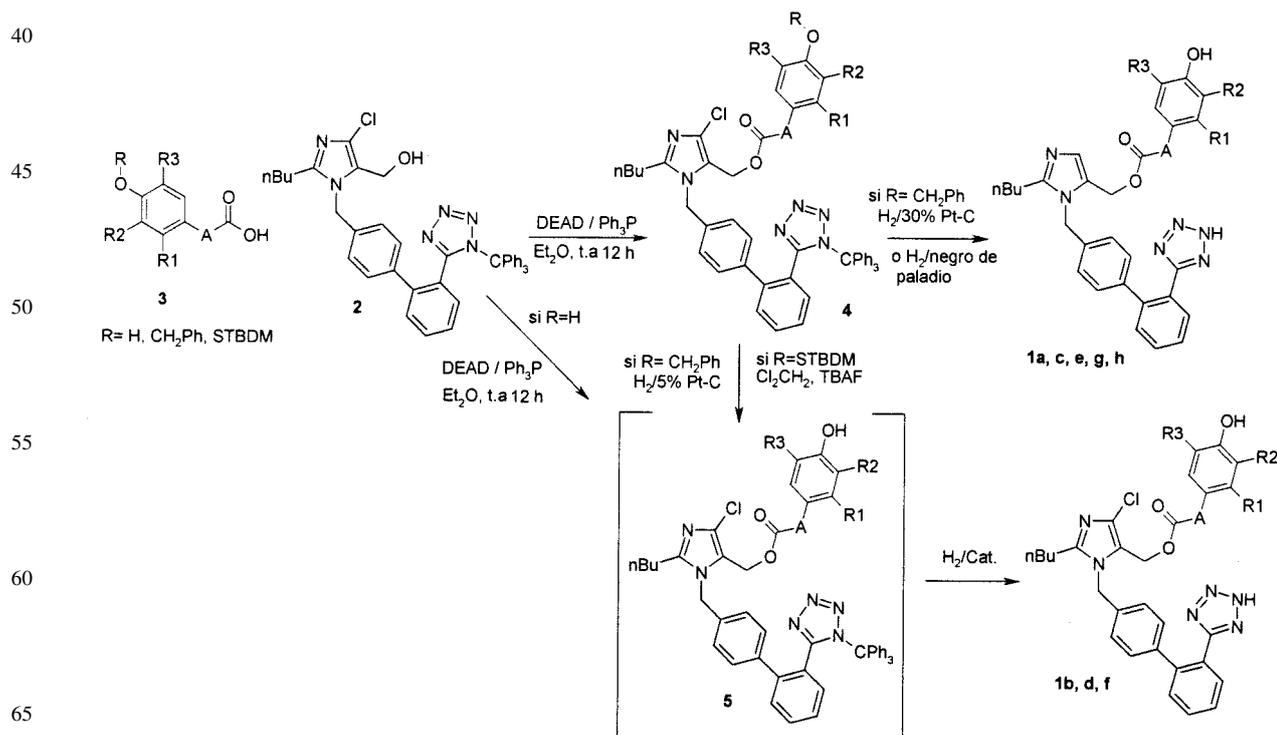
1. Derivados de Losartan con propiedades antioxidantes que se **caracterizan** porque son compuestos de la estructura correspondiente a la fórmula general 1, formados por la estructura de Losartan esterificada por un resto ácido con, al menos, un grupo fenólico, que constituye el fragmento antioxidante, y que puede ser cualquiera de los presentados en el Esquema 1

Esquema 1



2. Procedimiento de obtención de un derivado de Losartan definido en la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende hacer reaccionar un precursor de Losartan, con un grupo protector trifenilmétilo en el anillo de tetrazol, como derivado 2 en el Esquema 2, por medio de una reacción de Mitsunobu, con un ácido 3, en el que el grupo fenólico está protegido por el grupo protector adecuado, obteniéndose un derivado 4, que se desprotege posteriormente.

Esquema 2



ES 2 242 543 B1

3. Procedimiento de obtención de un derivado de Losartan de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque cuando el grupo protector R sea un grupo silano, el derivado 4 obtenido se desprotege mediante liberación del grupo fenol utilizando fluoruro de tetrabutilamonio, aislamiento del producto 5, y posterior hidrogenación catalítica, para liberar el tetrazol, produciendo 1.

5

4. Procedimiento de obtención de un derivado de Losartan de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque cuando el grupo protector R sea un grupo bencilo, el derivado 4 se desprotege directamente mediante hidrogenación catalítica obteniéndose 1 en un solo paso.

10

5. Procedimiento de obtención de un derivado de Losartan de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque cuando el grupo R=H, se genera directamente 5 mediante la acilación inicial, y el grupo tetrazol se desprotege mediante hidrogenación catalítica.

15

6. Uso de un derivado de Losartan definido en la reivindicación 1 en la preparación de una composición como antihipertensivo, previniendo el daño tisular producido, tanto por la Angiotensina II como por los metabolitos activos derivados del oxígeno (MADO).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

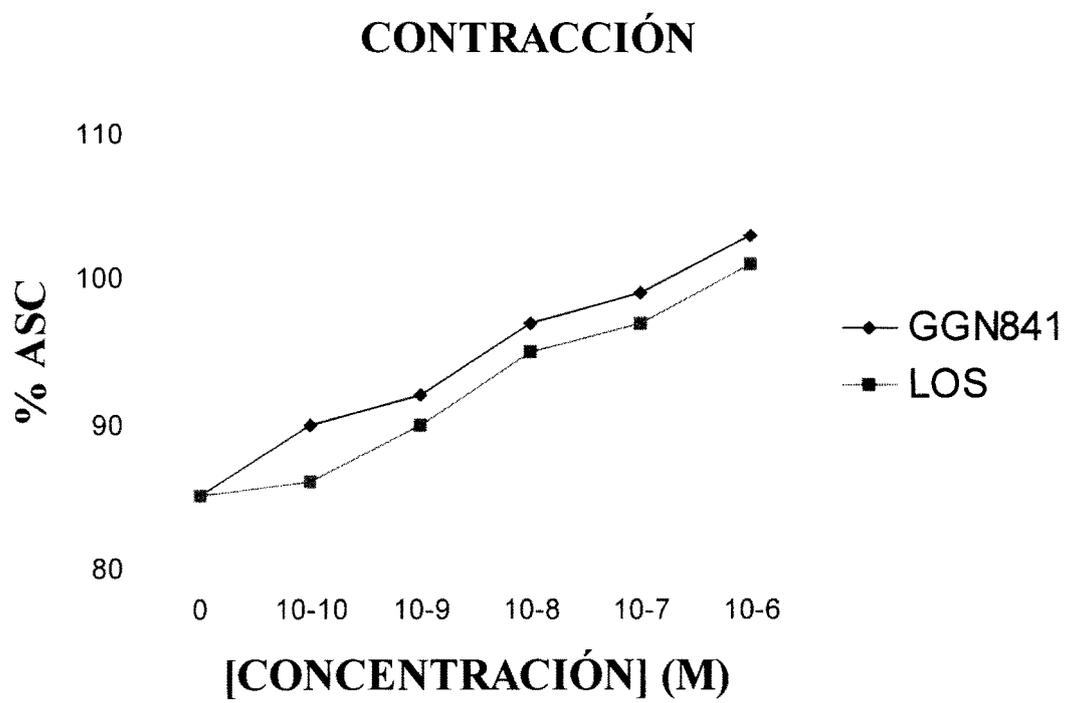


Figura 1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 242 543

② Nº de solicitud: 200401050

③ Fecha de presentación de la solicitud: **30.04.2004**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.7:** C07D 403/10, A61K 31/4164 // (C07D 403/10, 233:69, 257:04)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A | ES 2154191 A1 (FERRER INTERNACIONAL) 16-03-2001 | 1-6 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

13.09.2005

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1