

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



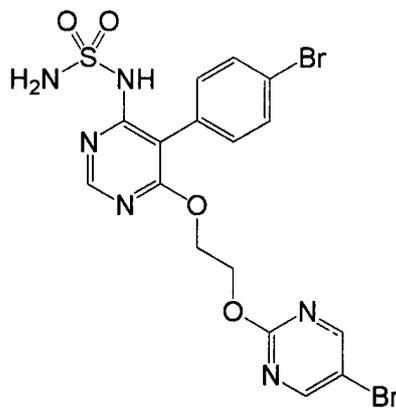
المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31702 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 403/12; A61K 31/506; A61P 25/00; A61P 3/10; A61P 9/00**
- (43) Date de publication : **01.09.2010**
- 
- (21) N° Dépôt : **32692**
- (22) Date de Dépôt : **12.03.2010**
- (30) Données de Priorité : **17.08.2007 IB PCT/IB2007/053292 ; 26.06.2008 IB PCT/IB2008/052571**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2008/053282 15.08.2008**
- (71) Demandeur(s) : **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD, GEWERBESTRASSE 16 CH-4123 ALLSCHWIL (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **BOLLI, Martin ; BOSS, Christoph ; TREIBER, Alexander**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
- 
- (54) Titre : **DERIVE DE 4-PYRIMIDINESULFAMIDE**
- (57) Abrégé : L'INVENTION PORTE SUR LE COMPOSÉ REPRÉSENTÉ PAR LA FORMULE STRUCTURALE (I) ET SUR LES SELS DE CELUI-CI. LEDIT COMPOSÉ EST UTILE EN TANT QU'ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR DE L'ENDOTHÉLINE. L'INVENTION PORTE EN OUTRE SUR UN PROCÉDÉ POUR PRÉPARER LEDIT COMPOSÉ.

**RÉSUMÉ**

L'invention se rapporte au composé de formule développée I



I

et aux sels de celui-ci.

Ledit composé est utile en tant qu'antagoniste du récepteur à l'endothéline.

- 5 L'invention se rapporte également à un procédé de préparation dudit composé.

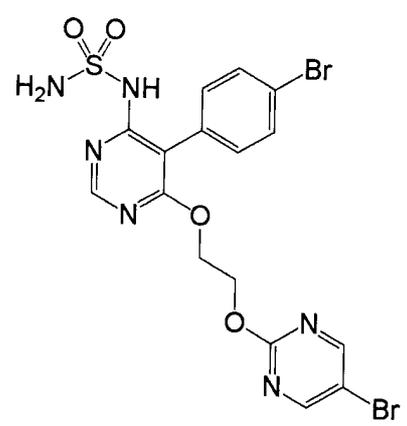
(TRENTE ET UNE PAGES)

**ACTELION  
PHARMACEUTICALS LTD,  
P. P. SABA & CO., Casablanca**

**DÉRIVÉ DU 4-PYRIMIDINE-SULFAMIDE**

La présente invention concerne un {5-(4-bromo-phényl)-6-[2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-éthoxy]-pyrimidin-4-yl}-sulfamide et ses sels, un processus de préparation de ce composé et son utilisation en médecine.

- 5 Le {5-(4-bromo-phényl)-6-[2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-éthoxy]-pyrimidin-4-yl}-sulfamide répond à la formule I :



I

Le composé de formule I est un inhibiteur du récepteur à l'endothéline et il est utile en tant qu'antagoniste du récepteur à l'endothéline. Le composé de formule I est un nouveau membre d'une famille structurale qui est décrite de manière générique dans le brevet

10 WO 02/053557.

Le demandeur a maintenant fait la découverte étonnante selon laquelle le composé de formule I possède des propriétés supérieures à celles de composés proches sur le plan structural qui sont spécifiquement rapportés dans le brevet WO 02/053557. En particulier, le composé de formule I, tout en possédant une activité antagoniste du récepteur à l'endothéline, présente *in vivo* une demi-vie beaucoup plus longue et une clairance nettement plus limitée que celles des dérivés alkylés correspondants. Le composé de

15

En raison de son aptitude à inhiber la liaison de l'endothéline, le composé de formule I peut être utilisé dans le traitement de maladies qui sont associées à une augmentation de la

20

vasoconstriction, de la prolifération ou de l'inflammation due à l'endothéline. Les exemples de telles maladies comprennent les suivants : hypertension, hypertension pulmonaire, coronaropathies, insuffisance cardiaque, ischémie rénale et myocardique, insuffisance rénale, ischémie cérébrale, démence, migraine, hémorragie sous-arachnoïdienne, syndrome de Raynaud, ulcères digitaux et hypertension portale. Il peut également être utilisé dans le traitement ou la prévention de l'athérosclérose, de la resténose après angioplastie par ballonnet ou stent, de l'inflammation, de l'ulcère gastrique et duodéal, du cancer, du mélanome, du cancer de la prostate, de l'hypertrophie de la prostate, de la dysfonction érectile, de la baisse de l'acuité auditive, de l'amaurose, de la bronchite chronique, de l'asthme, de la fibrose pulmonaire, de la septicémie à bactéries Gram négatif, du choc, de l'anémie drépanocytaire, de la glomérulonéphrite, de la colique néphrétique, du glaucome, de maladies du tissu conjonctif, la thérapie et prophylaxie des complications diabétiques, de complications consécutives à une chirurgie vasculaire ou cardiaque ou à la transplantation d'un organe, de complications associées à un traitement par la ciclosporine, de la douleur et de l'hyperlipidémie, ainsi que d'autres maladies connues pour faire intervenir l'endothéline.

Le composé de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés comme médicaments, par ex. sous la forme de compositions pharmaceutiques à administration entérale ou parentérale.

20 Le terme « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence à des sels d'addition d'acides et/ou de bases inorganiques ou organiques non toxiques. Un renvoi est fait à « *Salt selection for basic drugs* », *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

L'invention se rapporte donc en premier lieu au composé de formule I ou à un sel (en particulier un sel pharmaceutiquement acceptable) de celui-ci.

25 L'invention se rapporte également au composé de formule I ou à un sel pharmacologiquement acceptable de celui-ci utilisé en tant que médicament.

L'invention concerne par ailleurs des compositions pharmaceutiques contenant, comme principe actif, le composé de formule I ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et au moins un excipient inerte sur le plan thérapeutique.

En outre, le composé de formule I et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés dans la préparation d'un médicament, et ils sont appropriés dans le traitement de l'hypertension, de l'hypertension pulmonaire (notamment de l'hypertension artérielle pulmonaire), de coronaropathies, de l'insuffisance cardiaque, de l'ischémie rénale et myocardique, de l'insuffisance rénale, de l'ischémie cérébrale, de la démence, de la migraine, d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, de la maladie de Raynaud, des ulcères digitaux ou de l'hypertension portale, ainsi que dans le traitement ou la prévention de l'athérosclérose, de la resténose après angioplastie par ballonnet ou stent, de l'inflammation, d'un ulcère gastrique ou duodéal, d'un cancer, d'un mélanome, d'un cancer de la prostate, d'une hypertrophie de la prostate, de la dysfonction érectile, d'une baisse de l'acuité auditive, d'une amaurose, d'une bronchite chronique, de l'asthme, d'une fibrose pulmonaire, d'une septicémie à bactéries Gram négatif, d'un choc, de l'anémie drépanocytaire, de la glomérulonéphrite, de la colique néphrétique, d'un glaucome, de maladies du tissu conjonctif, de complications diabétiques, de complications consécutives à une chirurgie vasculaire ou cardiaque ou à la transplantation d'un organe, de complications associées à un traitement par la ciclosporine, de la douleur ou de l'hyperlipidémie.

Plus spécifiquement, le composé de formule I et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés dans la préparation d'un médicament, et ils sont appropriés dans le traitement de maladies sélectionnées dans le groupe consistant en l'hypertension, l'hypertension pulmonaire (y compris l'hypertension artérielle pulmonaire), l'artériopathie diabétique, l'insuffisance cardiaque, la dysfonction érectile et l'angor.

Conformément à une variante particulièrement préférée de l'invention, le composé de formule I et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés dans la préparation d'un médicament, et ils sont appropriés dans le traitement de l'hypertension (notamment de l'hypertension artérielle).

Conformément à une autre variante particulièrement préférée de l'invention, le composé de formule I et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés dans la préparation d'un médicament, et ils sont appropriés dans le traitement de l'hypertension pulmonaire (notamment de l'hypertension artérielle pulmonaire).

Le composé de formule I peut être fabriqué comme rapporté dans le brevet WO 02/053557 ou conformément aux méthodes décrites plus loin dans la spécification (notamment à l'Exemple).

La production des compositions pharmaceutiques peut être effectuée d'une manière avec laquelle l'homme du métier sera familier [voir par exemple Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>e</sup> Édition (2005), Partie 5, « Pharmaceutical Manufacturing » (publié par Lippincott Williams & Wilkins)] en associant le composé de formule I décrit ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en combinaison avec d'autres substances thérapeutiquement utiles, dans une forme galénique en conjonction avec des véhicules appropriés solides ou liquides thérapeutiquement compatibles non toxiques et inertes et, si souhaité, des adjuvants pharmaceutiques classiques.

Le composé de formule I peut être fabriqué conformément à la présente invention en utilisant les procédés décrits ci-après.

## **PRÉPARATION DU COMPOSÉ DE FORMULE I**

### 15 Abréviations :

Les abréviations suivantes sont utilisées dans l'ensemble de la spécification et aux exemples :

Ac	acétyle
aq.	aqueux
20 br.	large
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
DAD	détecteur à barrette de diodes
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undéc-7-ène
25 DCM	dichlorométhane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane

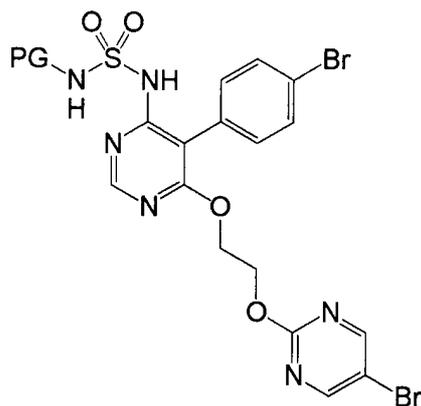
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMSO	sulfoxyde de diméthyle
	AÉ	acétate d'éthyle
	ET	endothéline
5	éther	éther diéthylique
	Hex	hexane
	VP	vide poussé
	CL	chromatographe liquide
	MeOH	méthanol
10	SM	spectroscopie de masse
	RMN	résonance magnétique nucléaire
	org.	organique
	ta	température ambiante
	TEA	triéthylamine
15	THF	tétrahydrofurane
	CCM	chromatographie sur couche mince
	t <sub>R</sub>	temps de rétention

Méthodes générales de préparation :

20 Le composé de formule I peut être préparé selon la séquence générale de réactions décrites dans les grandes lignes ci-dessous, par les méthodes fournies à l'Exemple ou par d'autres procédés analogues. Les conditions de réaction optimales peuvent varier en fonction des réactifs ou solvants utilisés, mais l'homme du métier sera en mesure de les déterminer au moyen de procédés d'optimisation classiques. Quelques unes seulement des voies de synthèse possibles conduisant au composé de formule I sont décrites.

25 Si souhaité, le composé de formule I ainsi obtenu peut être converti en ses sels, et notamment en ses sels pharmaceutiquement acceptables, par des méthodes conventionnelles.

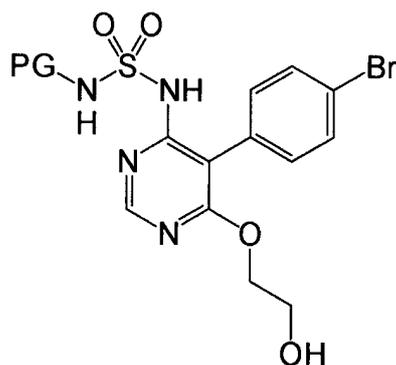
Le composé de formule I peut être préparé à partir d'un composé de formule I-1



I-1

où PG représente un groupement protecteur approprié, par clivage du groupement protecteur PG. Les groupements protecteurs PG appropriés correspondent par exemple à un groupement benzyle qui peut être clivé, par exemple par le  $\text{BCl}_3$  ou le  $\text{BBr}_3$  (dans un solvant comme par ex. le chloroforme), à un groupement 4-méthoxy- ou  
5 2,4-diméthoxybenzyle qui peut subir un clivage oxydatif, par exemple par le nitrate de cérium et d'ammonium (dans un solvant comme par ex. un mélange d'acétonitrile et d'eau) ou à une 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone (dans un solvant comme par ex. le DCM, le 1,2-dichloroéthane, l'acétone ou le toluène, en la présence ou l'absence d'eau).

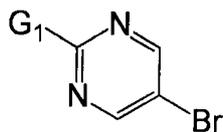
Les composés de formule I-1 peuvent être préparés par réaction d'un composé de  
10 formule I-2



I-2

avec un composé de formule I-3

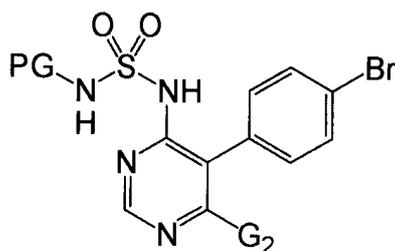
- 7 -



I-3

où G<sub>1</sub> représente un groupement réactif, comme un atome de chlore ou de brome ou un groupement méthylsulfonyle ou éthylsulfonyle, en la présence d'une base forte comme LiH, NaH, CaH<sub>2</sub>, etc. dans un solvant comme le THF, le DMF, le dioxane, etc. ou des mélanges de ceux-ci. Plusieurs composés de formule I-3 sont disponibles dans le commerce ; les autres peuvent être préparés par l'homme du métier en utilisant une méthodologie conventionnelle.

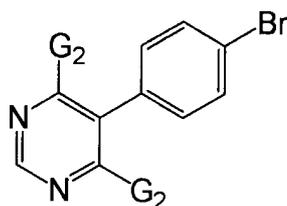
Les composés de formule I-2 peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule I-4



I-4

où G<sub>2</sub> représente un groupement réactif, comme un atome d'halogène (et préférablement un chlore), avec l'éthylèneglycol en la présence d'une base comme le *tert*-butylate de potassium, NaH, LiH, etc. en la présence ou l'absence d'un solvant additionnel comme le 1,2-diméthoxyéthane, le THF, le dioxane, etc. (et en particulier en la présence de 1,2-diméthoxyéthane), préférablement à des températures élevées (par ex. entre 50 et 100 °C, et en particulier à des températures comprises entre 80 et 100 °C).

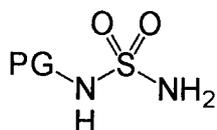
Les composés de formule I-4 peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule I-5



- 8 -

I-5

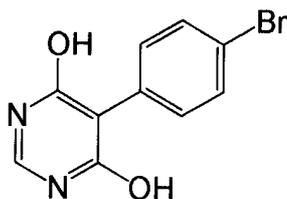
avec un composé de formule I-6



I-6

5 en la présence d'une base comme le *tert*-butylate de potassium, la TEA, l'éthyl-diisopropylamine, etc., ou, préférablement, avec un sel d'un composé de formule I-6, préférablement le sel de potassium, dans un solvant comme le DMSO, le DMF, le THF, etc. ou des mélanges de ceux-ci en la présence ou l'absence d'une base additionnelle à des températures comprises entre 20 et 80 °C, et préférablement entre 20 et 40 °C.

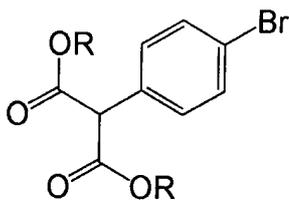
Les composés de formule I-5 peuvent par exemple être préparés par traitement du composé de formule I-7



I-7

10 par POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub> ou des mélanges de ceux-ci ou par POBr<sub>3</sub>, en la présence ou l'absence de chlorure de tétraéthylammonium, de triéthylamine ou de diméthyl- ou diéthylaniline, et en la présence ou l'absence d'un solvant additionnel comme le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane, le toluène, le xylène ou l'acétonitrile à des températures élevées (par ex. entre 60 et 120 °C).

Le composé de formule I-7 est préparé par réaction d'un composé de formule I-8

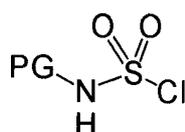


I-8

où R représente un groupement alkyle, et préférablement un groupement méthyle ou éthyle, avec la formamidine ou un sel de celle-ci, par analogie avec des procédés documentés [par ex. A. Gomtsyan *et al.*, *J. Med. Chem.* (2002), **45**, 3639-3648 ; W. Neidhart *et al.*, *Chimia* (1996), **50**, 519-524].

- 5 L'ester de l'acide 2-(4-bromo-phényl)-malonique de formule I-8 peut être préparé à partir de l'acide 4-bromophénylacétique disponible dans le commerce, par analogie avec des procédés documentés [par ex. J. Lee, J.-H. Lee, S.Y. Kim, N.A. Perry, N.E. Lewin, J.A. Ayres, P.M. Blumberg, *Bioorg. Med. Chem.* (2006), **14**, 2022-2031].

- 10 Les sulfamides de formule I-6 peuvent être préparés par un procédé à trois étapes qui utilise l'isocyanate de chlorosulfonyle comme produit de départ, par analogie avec des procédés documentés [par ex. 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]. La première étape consiste à faire réagir l'isocyanate de chlorosulfonyle avec le *tert*-butanol puis, dans la seconde étape, avec  
15 l'amine appropriée PG-NH<sub>2</sub> pour obtenir l'intermédiaire protégé par Boc d'un composé de formule I-6. Dans la troisième étape, le clivage du groupement Boc dans des conditions acides donne le composé de formule I-6. Sinon, un composé de formule I-6 peut être obtenu par analogie avec des procédés documentés [par ex. R.E. Olson *et al.*, *J. Med. Chem.* (1999), **42**, 1178-1192 et références citées dans cet article] par réaction de  
20 l'intermédiaire de type chlorure de sulfamoyle de formule I-9 approprié



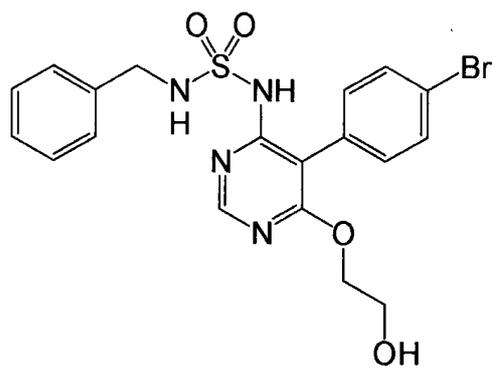
I-9

avec de l'ammoniaque.

Procédé de l'invention :

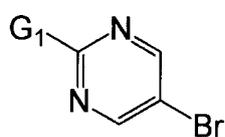
L'invention se rapporte donc également à un procédé de préparation du composé de formule I tel que décrit ci-dessus, ledit procédé comportant les étapes suivantes :

- 25 a) réaction d'un composé de formule I-2<sub>B</sub>



I-2<sub>B</sub>

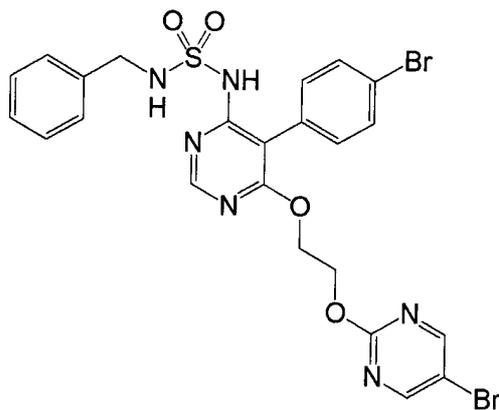
avec un composé de formule I-3



I-3

où G<sub>1</sub> représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement méthylsulfonyle ou éthylsulfonyle (et en particulier un atome de chlore), en la présence d'une base forte ; et

b) clivage du groupement benzyle du composé de formule I-1<sub>B</sub> obtenu à l'étape a)

I-1<sub>B</sub>

avec le BCl<sub>3</sub> ou le BBr<sub>3</sub>.

L'étape a) du procédé décrit ci-dessus sera préférablement effectuée dans un solvant sélectionné dans le groupe consistant en le THF, le DMF et le dioxane ou dans un mélange de solvants sélectionnés dans le groupe consistant en le THF, le DMF et le dioxane (par exemple dans un mélange de THF et de DMF). La base forte utilisée à l'étape a) du procédé décrit ci-dessus sera préférablement sélectionnée dans le groupe consistant en LiH, NaH et CaH<sub>2</sub>. À l'étape a), la réaction sera préférablement effectuée à des températures comprises entre 20 °C et la température d'ébullition du solvant, et en particulier à des températures comprises entre 20 °C et 70 °C.

L'étape b) du procédé décrit ci-dessus sera préférablement effectuée dans un solvant sélectionné dans le groupe consistant en le chloroforme et le DCM ou dans un mélange de chloroforme et de DCM (par ex. dans le chloroforme), à des températures préférablement comprises entre 20 °C et 40 °C et en particulier à des températures comprises entre 20 °C et 30 °C.

Conformément à une variante préférée du procédé décrit ci-dessus, le composé de formule I-2<sub>B</sub> sera obtenu à partir d'un composé de formule I-4 tel que défini à la section « Méthodes générales de préparation » (le GP étant un benzyle) par une étape additionnelle décrite à cette même section. Préférablement, et conformément à ladite variante, le composé de formule I-4 lui-même sera préparé à partir d'un composé de formule I-5 et d'un composé de formule I-6 tels que définis à la section « Méthodes générales de

préparation » (le GP étant un benzyle) par une étape additionnelle décrite à cette même section (lesdits composé de formule I-5 et composé de formule I-6 étant eux-mêmes préparés par des étapes additionnelles décrites à la section « Méthodes générales de préparation »).

- 5 Le procédé décrit ci-dessus peut également être utilisé pour préparer un sel (en particulier un sel pharmaceutiquement acceptable) du composé de formule I. Dans ce cas, le procédé comprend l'étape additionnelle de conversion du composé de formule I obtenu à l'étape b) en un sel (en particulier en un sel pharmaceutiquement acceptable).

10 Les modes de réalisation particuliers de l'invention décrits à l'Exemple suivant sont présentés dans le but d'illustrer l'invention d'une manière plus détaillée, mais ils ne sont aucunement limitatifs de la portée de l'invention.

### EXEMPLE

L'exemple suivant a été préparé conformément aux procédés décrits ci-dessous. Tous les composés ont été caractérisés par  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz) et parfois par  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz)  
15 (Varian Oxford, 300 MHz ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant utilisé ; multiplicités : s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet) ; par CL-SM (Finnigan Navigator avec pompe binaire HP 1100 et DAD, colonne : 4,6 x 50 mm, Develosil RP Aqueous, 5  $\mu\text{m}$ , 120A, gradient : acétonitrile/eau à 5/95 %, 1 min, avec acide trifluoroacétique à 0,04 %, débit : 4,5 mL/min) ; le  $t_R$  est exprimé en min ; par CCM  
20 (plaques de CCM obtenues auprès de Merck, gel de silice 60 F<sub>254</sub>) ; et parfois par la mesure du point de fusion.

#### **Méthode de préparation A : Sel de potassium du benzylsulfamide :**

##### *A.i. Benzylsulfamide :*

25 On a fait dissoudre de l'isocyanate de chlorosulfonyle (14,14 g) dans du DCM (50 mL) et refroidi le mélange à 0 °C avant d'ajouter, dans les 30 min qui ont suivi, une solution de *t*-BuOH (9,6 mL) dans du DCM (50 mL). On a poursuivi l'agitation pendant 30 min supplémentaires à  $t_a$  et, dans l'heure qui a suivi, ajouté la solution obtenue à une solution de benzylamine (10,7 g) et de TEA (15,32 mL) dans du DCM (200 mL) à 0 °C. L'agitation

a été poursuivie pendant 10 h à ta. Le mélange a été concentré sous vide et le résidu repris dans de l'AÉ (500 mL) et lavé à l'eau (2 x 40 mL) et à la saumure (30 mL) avant d'être séché sur MgSO<sub>4</sub> et filtré. Après concentration du filtrat sous vide, la cristallisation du matériau brut à partir de l'AÉ et son séchage sous VP ont donné le *N*-benzyl-*N'*-*tert*-butoxycarbonyl-sulfamide (13,68 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ à 1,46 (s, 9H) ; 4,25 (s, 2H) ; 5,42 (s br., 1H) ; 7,30-7,40 (m, 5H).

CL-SM : t<sub>R</sub> = 0,90 min, [M+H]<sup>+</sup> = 287,09.

Dans l'heure qui a suivi, on a fait dissoudre ce matériau dans du dioxane (20 mL) et de l'HCl 4M dans du dioxane (120 mL) à ta. Après maintien du mélange sous agitation pendant 8 h et évaporation du solvant, le séchage du résidu sous VP a donné le benzylsulfamide sous forme d'une poudre blanc cassé (9,47 g).

<sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ à 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).

CL-SM : t<sub>R</sub> = 0,60 min, [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> = 228,17.

#### 15 A.ii. *Sel de potassium du benzylsulfamide* :

On a ajouté avec précaution du *tert*-butylate de potassium (10,8 g) à une solution de benzylsulfamide (17,98 g) dans du MeOH (300 mL). On a maintenu le mélange sous agitation pendant 15 min à ta avant d'éliminer le solvant par évaporation. Le séchage du résidu sous VP a donné le sel de potassium du benzylsulfamide sous forme d'une poudre blanc cassé (21,73 g).

### Méthode de préparation B : 5-(4-Bromo-phényl)-4,6-dichloro-pyrimidine :

#### B.i. *Ester méthylique de l'acide 4-bromophénylacétique* :

On a ajouté au goutte à goutte du chlorure de thionyle (34,2 mL) à une solution d'acide 4-bromophénylacétique (50 g) dans du méthanol (250 mL) tout en maintenant la température du mélange réactionnel à 0-5 °C. Une fois l'addition terminée, on a stoppé le refroidissement et laissé le mélange réactionnel retourner à ta. On a poursuivi l'agitation pendant 75 min avant d'éliminer le solvant sous vide. L'huile jaune obtenue a été dissoute dans du benzène avant d'être à nouveau concentrée. Le résidu a été dissous dans de l'AÉ et lavé à l'eau, à la saumure, avec une solution aq. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2N et finalement à nouveau à la saumure. Après séchage de l'extrait org. sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration, un

séchage sous VP à 85 °C pendant 30 min a donné le produit attendu sous forme d'une huile jaune (52,4 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  à 3,60 (s, 3H) ; 3,67 (s, 2H) ; 7,22 (d, 8,5, 2H) ; 7,50 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H).

5 B.ii. *Ester diméthylique de l'acide 2-(4-bromophényl)-malonique* :

On a ajouté avec précaution une solution de l'intermédiaire B.i (52 g) dans du THF (100 mL) à une suspension de NaH (15,6 g) dans du THF sec (450 mL) sur une période de 40 min et à 40 °C. L'agitation a été poursuivie pendant 70 min sans chauffage et la température a diminué à 27 °C. On a attendu que le dégagement de gaz cesse avant  
10 d'ajouter du carbonate de diméthyle (76,42 mL) au goutte à goutte tout en maintenant la température du mélange à 29-31 °C. L'agitation a été poursuivie pendant 22 h à ta. Après refroidissement du mélange à -10 °C suivi d'une neutralisation prudente à pH 6-7 avec de l'HCl aq., la majeure partie du THF a été éliminée sous vide. On a fait dissoudre le résidu dans de l'AÉ (700 mL) puis on l'a lavé 3 fois avec une solution aq. d'HCl 1N et une fois à  
15 la saumure avant séchage sur  $\text{MgSO}_4$ . On a fait évaporer la majeure partie de l'AÉ avant d'ajouter de l'Hex. Après cristallisation du produit du jour au lendemain à 4 °C, le lavage des cristaux obtenus à l'Hex et un séchage ont donné le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (45,9 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  à 3,66 (s, 6H) ; 5,07 (s, 1H) ; 7,30-7,34 (m, 2H) ; 7,55-7,59 (m,  
20 2H).

B.iii. *5-(4-Bromophényl)-pyrimidine-4,6-diol* :

On a ajouté une solution de l'intermédiaire B.ii (11,73 g) dans du MeOH (100 mL) à une solution de sodium (2,83 g) dans du MeOH (100 mL) à 0 °C. On a maintenu le mélange sous agitation pendant 18 h à ta avant d'ajouter de l'hydrochlorure de formamidine  
25 (4,10 g). On a maintenu la suspension sous agitation pendant 4 h à ta puis éliminé le solvant. On a remis le résidu en suspension dans une solution aq. d'acide citrique à 10 % (100 mL) et maintenu la préparation sous agitation pendant 10 min. Après lavage du précipité blanc obtenu avec une solution aq. d'acide citrique à 10 % et à l'eau et séparation du cyclohexane par évaporation trois fois, le séchage sous VP à 40 °C a donné le 5-(4-  
30 bromophényl)-pyrimidine-4,6-diol sous forme d'une poudre beige pâle (9,90 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $d_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  à 7,43-7,48 (m, 2H) ; 7,50-7,55 (m, 2H) ; 8,13 (s, 1H) ; 12,1 (s br., 2H).

CL-SM :  $t_R = 0,62$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266,89/268,89$  (isotopes du Br).

B.iv. *5-(4-Bromo-phényl)-4,6-dichloro-pyrimidine* :

- 5 On a ajouté avec précaution de la *N,N*-diméthylaniline (13,5 mL) à une suspension de 5-(4-bromophényl)-pyrimidine-4,6-diol (9,90 g) dans du  $\text{POCl}_3$  (130 mL). Après chauffage du mélange à 130 °C pendant 2 h, on a concentré la solution marron foncé sous vide et versé le résidu dans un mélange glace/eau. On a dilué la suspension avec de l'HCl 2N et de l'eau et maintenu la préparation sous agitation pendant 20 min. On a récupéré le précipité formé
- 10 et on l'a lavé à l'eau. Le matériau solide a été dissous dans de l'AcÉ et lavé avec une solution aq. d'HCl 1N et à la saumure avant séchage de la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporation. Une purification plus poussée du matériau par chromatographie sur colonne de gel de silice (avec élution par un mélange Hex/AcÉ selon un gradient allant de 95/5 à 1/1) suivie par une cristallisation hors du mélange Hex/AcÉ à -20 °C ont donné la 4,6-
- 15 dichloro-5-(4-bromophényl)-pyrimidine sous forme de cristaux jaune pâle (8,3 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $d_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  à 7,39-7,44 (m, 2H) ; 7,72-7,76 (m, 2H) ; 8,94 (s, 1H).

CL-SM :  $t_R = 1,02$  min.

**Exemple 1 : {5-(4-Bromo-phényl)-6-[2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-éthoxy]-pyrimidin-4-yl}-sulfamide :**

- 20 1.i. *[6-Chloro-5-(4-bromophényl)-pyrimidin-4-yl]-amide de l'acide benzyl-sulfamique* :

On a maintenu une solution de 5-(4-bromophényl)-4,6-dichloro-pyrimidine (4,00 g, 13,2 mmol) et du sel de potassium du benzylsulfamide (7,38 g, 32,9 mmol) dans du DMSO (30 mL) sous agitation à ta pendant 24 h avant de la diluer avec une solution aq. d'acide citrique à 10 % (200 mL). On a filtré la suspension formée. Après lavage minutieux du

25 solide obtenu à l'eau, un séchage sous VP à 40 °C pendant 48 h a donné le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (6,15 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  à 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).

CL-SM :  $t_R = 1,02$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,95$ .

1.ii. [5-(4-Bromophényl)-6-(2-hydroxyéthoxy)pyrimidin-4-yl]-amide de l'acide benzyl-sulfamique :

On a ajouté portion par portion du *t*-BuOK (18,5 g, 164,5 mmol) à une suspension de l'intermédiaire 1.i (7,46 g, 16,4 mmol) dans de l'éthylèneglycol (50 mL). Le mélange est  
5 devenu chaud et épais, et on l'a dilué avec du DME (75 mL). Après maintien du mélange sous agitation à 95 °C pendant 24 h, on l'a ramené à ta et dilué avec de l'eau (50 mL) et une solution aq. d'acide citrique à 10 % (250 mL). On a extrait la suspension laiteuse avec de l'AE (2 x 300 mL). On a séché les extraits org. combinés sur MgSO<sub>4</sub> et on les a filtrés puis concentré le filtrat. Après remise en suspension du solide cristallin obtenu dans du  
10 MeOH et lavage minutieux au MeOH, le séchage sous VP a donné le produit attendu sous forme d'une poudre cristalline blanche (6,49 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ à 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).

15 CL-SM : t<sub>R</sub> = 0,93 min, [M+H]<sup>+</sup> = 479,08.

1.iii. [5-(4-Bromophényl)-6-{2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-éthoxy}-pyrimidin-4-yl]-amide de l'acide benzyl-sulfamique :

On a ajouté avec précaution du NaH (1,77 g, 40,6 mmol, dispersion à 55 % dans une huile minérale) à une solution de l'intermédiaire 1.ii (6,49 g, 13,5 mmol) dans du THF  
20 (120 mL). On a maintenu le mélange sous agitation pendant 10 min avant d'ajouter de la 2-chloro-5-bromo-pyrimidine (3,93 g, 20,3 mmol). Le mélange a été dilué avec du DMF (15 mL) puis maintenu sous agitation à ta pendant 20 min. On a fait chauffer le mélange à 60 °C et on l'a maintenu sous agitation pendant 3 h avant de le ramener à nouveau à ta. On a stoppé la réaction avec de l'eau et une solution aq. d'acide citrique à 10 % (250 mL) puis  
25 extrait le mélange avec de l'AE (2 x 300 mL). On a lavé les extraits org. à l'eau puis on les a combinés et séchés sur MgSO<sub>4</sub> avant filtration et élimination du solvant du filtrat par évaporation. Le produit brut a été cristallisé hors du mélange MeOH/éther. Après lavage du matériau cristallin obtenu avec davantage de MeOH/éther, un séchage sous VP a donné le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (6,47 g).

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ à 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).

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

1.iv. *{5-(4-Bromo-phényl)-6-[2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-éthoxy]-pyrimidin-4-yl}-sulfamide* :

On a lentement ajouté une solution de tribromure de bore (25,5 mL, 1M dans du DCM) à  
5 une solution de l'intermédiaire 1.iii (6,50 g, 10.2 mmol) dans du chloroforme (250 mL). Le  
mélange est devenu trouble, avec séparation d'un résidu huileux. On a maintenu le  
mélange sous agitation à ta et ajouté une autre portion de la solution de  $BBr_3$  (5 mL) après  
6, 24 et 33 h. Après la dernière addition de  $BBr_3$ , on a soumis la suspension beige à une  
agitation vigoureuse pendant 2 h supplémentaires avant de stopper prudemment la réaction  
10 avec du MeOH. Le mélange est devenu légèrement chaud et limpide. On a lavé la solution  
à l'eau froide (0 °C, 2 x 150 mL) et ré-extrait les produits de lavage avec du DCM. On a  
lavé à nouveau les extraits org. combinés à l'eau avant séchage sur  $MgSO_4$ , filtration et  
concentration. On a soumis le produit brut à une purification par chromatographie sur  
15 colonne de gel de silice (avec élution par un mélange heptane/AÉ à 1/1) suivie d'une  
cristallisation hors du DCM. Un séchage du produit cristallin purifié sous VP à 45 °C  
pendant 48 h a donné le produit attendu sous forme d'une poudre cristalline blanche  
(1,62 g).

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  à 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).

20 CL-SM :  $t_R = 0,93$  min,  $[M+H]^+ = 544,70$ .

## Propriétés pharmacologiques du composé de l'invention

### 1) Inhibition de la liaison de l'endothéline aux membranes de cellules CHO exprimant les récepteurs humains à l'ET

#### Méthodes expérimentales :

5 Pour les études de la compétition pour la liaison aux récepteurs, on a utilisé des membranes de cellules CHO exprimant des récepteurs recombinants humains ET<sub>A</sub> ou ET<sub>B</sub>. On a préparé des membranes microsomales de cellules CHO recombinantes et analysé la liaison comme dé précédemment [V. Breu *et al*, *FEBS Lett.* (1993), **334**, 210].

10 L'analyse a été effectuée dans 200 µl de tampon Tris/HCl 50 mM, pH 7,4, contenant du MnCl<sub>2</sub> 25 mM, de l'EDTA 1 mM et 0,5 % (p/v) d'ASB en utilisant des plaques de microtitrage en polypropylène. On a incubé des membranes contenant 0,5 g de protéines pendant 2 h à 20 °C en présence de [<sup>125</sup>I]ET-1 8 pM (4 000 cpm) et d'antagonistes non marqués à des concentrations croissantes. La liaison maximum et minimum a été estimée dans des échantillons contenant ou non l'ET-1 100 nM, respectivement.

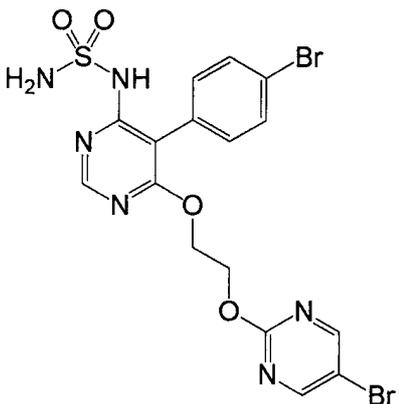
15 membranes ont été filtrées sur des plaques filtrantes munies de filtres de grade GF/C (Unifilterplates de Canberra Packard S.A., Zürich, Suisse). On a ajouté 50 µl d'un cocktail de scintillation (MicroScint 20, Canberra Packard S.A., Zürich, Suisse) dans chaque puits et placé les plaques filtrantes dans un compteur pour microplaques (TopCount, Canberra Packard S.A., Zürich, Suisse).

20 Tous les composés testés ont été dissous, dilués et ajoutés dans du DMSO. L'analyse a été effectuée en la présence de DMSO à 2,5 %, qui n'interfère pas significativement sur la liaison. La CI<sub>50</sub> est définie comme la concentration en antagoniste qui inhibe à 50 % la liaison spécifique de l'ET-1. Les valeurs de CI<sub>50</sub> mesurées avec des composés de référence ont été les suivantes : *Cellules exprimant des récepteurs ET<sub>A</sub>* : 0,075 nM (n = 8) pour l'ET-

25 1 et 118 nM (n = 8) pour l'ET-3 ; *Cellules exprimant des récepteurs ET<sub>B</sub>* : 0,067 nM (n = 8) pour l'ET-1 et 0,092 nM (n = 3) pour l'ET-3.

Résultats :

Les valeurs de  $CI_{50}$  obtenues pour le composé de formule I sont indiquées au Tableau 1 ci-dessous.

Structure du composé [remarque]	$CI_{50}$ pour l'ET <sub>A</sub> (nM)	$CI_{50}$ pour l'ET <sub>B</sub> (nM)
 <p>[composé de formule I]</p>	3,7	1 280

**Tableau 1**

**2) Inhibition de la réponse contractile à l'endothéline d'anneaux fibreux aortiques (récepteurs ET<sub>A</sub>) et d'anneaux cartilagineux de la trachée (récepteurs ET<sub>B</sub>) isolés de rats**

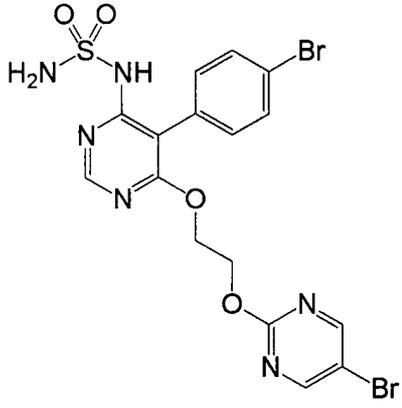
Méthodes expérimentales :

L'activité inhibitrice fonctionnelle des antagonistes de l'endothéline a été évaluée par une mesure de leur effet inhibiteur de la réponse contractile à l'endothéline-1 d'anneaux fibreux aortiques de rats (récepteurs ET<sub>A</sub>) et de la réponse contractile à la sarafotoxine S6c d'anneaux cartilagineux de la trachée de rats (récepteurs ET<sub>B</sub>). Des rats Wistar adultes ont été anesthésiés et exsanguinés. L'aorte thoracique ou la trachée a été excisée, disséquée et débitée en anneaux de 3-5 mm. L'endothélium/épithélium a été éliminé en frottant légèrement la surface de l'intima. On a mis chaque anneau en suspension dans une cuve à organe isolé de 10 mL remplie d'une solution de Krebs-Henseleit (composition, en mM : NaCl 115, KCl 4,7, MgSO<sub>4</sub> 1,2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,5, NaHCO<sub>3</sub> 25, CaCl<sub>2</sub> 2,5, glucose 10) maintenue à 37 °C et équilibrée par un mélange gazeux composé de 95 % d'O<sub>2</sub> et de 5 %

de CO<sub>2</sub>. On a raccordé les anneaux à des capteurs de force et mesuré la tension isométrique (EMKA Technologies SA, Paris, France). Les anneaux ont été soumis à un étirement de façon à obtenir une tension de repos de 3 g (aorte) ou de 2 g (trachée). Des doses cumulatives d'ET-1 (aorte) ou de sarafotoxine S6c (trachée) ont été ajoutées après 10 min d'incubation en présence du composé testé ou du véhicule seulement. L'activité inhibitrice fonctionnelle du composé testé a été évaluée en calculant le rapport de concentration, c.-à-d. le déplacement vers la droite de la CE<sub>50</sub> induite par le composé testé à différentes concentrations. La CE<sub>50</sub> est la concentration en endothéline requise pour induire une contraction demi-maximale, et le pA<sub>2</sub> est le logarithme négatif de la concentration en antagoniste qui induit une multiplication par deux du déplacement de la valeur de CE<sub>50</sub>.

### Résultats :

Les valeurs de pA<sub>2</sub> obtenues pour le composé de formule I (n = 3) sont indiquées au Tableau 2 ci-dessous.

Structure du composé [remarque]	pA <sub>2</sub> pour l'aorte (rat)	pA <sub>2</sub> pour la trachée (rat)
 <p>[composé de formule I]</p>	6,7 ± 0,2	5,5 ± 0,3

**Tableau 2**

**Pharmacocinétique après l'administration d'une dose orale unique chez le rat**Méthodes expérimentales :*Animaux utilisés pour l'étude*

Les études pharmacocinétiques ont été effectuées chez des rats Wistar mâles pesant 200-  
5 250 g après une période d'acclimatation d'au moins 7 jours. Tous les animaux ont été  
hébergés dans des conditions conformes aux directives du NIH. Deux jours avant  
l'expérience, les rats ont été anesthésiés par un mélange de kétamine (90 mg/kg) et de  
xylazine à 2 % (10 mg/kg) administré par voie i.p. Un cathéter a été implanté dans des  
10 conditions aseptiques dans la veine jugulaire pour permettre le prélèvement d'échantillons  
de sang multiples. À la levée de l'anesthésie générale, les animaux ont été hébergés  
individuellement dans des conditions de laboratoire classiques dans des cages en macrolon  
de type 3 dotées de couvercles grillagés et garnies d'une litière standardisée à base de  
copeaux de bois tendre. Les animaux ont eu librement accès à l'eau et à la nourriture  
durant la période de récupération et l'ensemble de l'expérience.

15 *Procédé expérimental*

Les études pharmacocinétiques ont été effectuées chez des rats Wistar (n = 2-3) chez  
lesquels une canule avait été implantée dans la veine jugulaire pour permettre des  
prélèvements de sang en série. Les composés testés ont été administrés par gavage oral à la  
dose de 10 mg/kg. Des échantillons de sang ont été prélevés à des jalons temporels  
20 prédéfinis sur une période de 24 h, et le plasma a été séparé par centrifugation. Les  
concentrations plasmatiques en composés ont été mesurées par chromatographie en phase  
liquide couplée à la spectrométrie de masse (seuil de quantification : 4,6 ng/mL).  
L'évaluation pharmacocinétique a été réalisée en appliquant une analyse non  
compartimentale.

25 Résultats :

Au Tableau 3 ci-dessous sont indiqués la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) et le taux de clairance (CL) du  
composé de formule I et d'un composé de référence décrit dans le brevet WO 02/053557  
chez le rat.

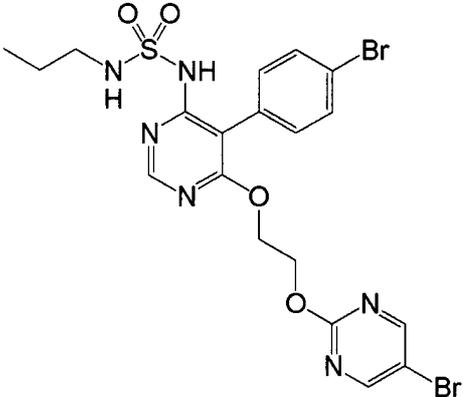
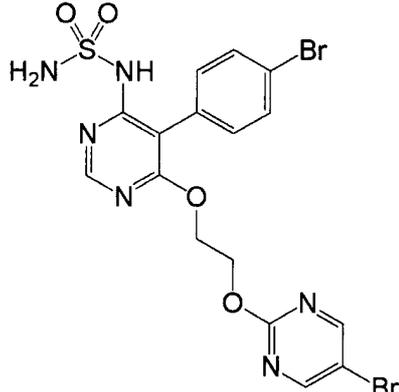
Structure du composé [remarque]	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )
 <p>[composé décrit dans le brevet WO 02/053557]</p>	2,8-4,2	5,7-10,0
 <p>[composé de formule I]</p>	8,7	1,3

Tableau 3

**Pharmacocinétique après l'administration de doses orales multiples chez l'homme**

Méthodes expérimentales :

Cette étude était une étude de Phase I randomisée en double insu et contrôlée par un placebo utilisant des doses croissantes.

5 *Sujets admis dans l'étude*

Pour chaque niveau de dose testé, 8 sujets sains de sexe masculin ont été recrutés après avoir subi un examen de sélection pour vérifier leur éligibilité.

Les sujets éligibles devaient satisfaire tous les critères d'inclusion suivants :

- Homme âgé de 20 à 50 ans (compris) ;
- 5 • Bon état général de santé à la lumière des antécédents médicaux et des évaluations effectuées à la sélection ;
- Indice de masse corporelle compris entre 18 et 28 kg/m<sup>2</sup> ;
- Pression artérielle (PA) et fréquence du pouls (FP) normales, c.-à-d. PAS : 100-140 mmHg, PAD : 50-90 mmHg et FP : 45-90 bpm (limites comprises) après 10 min  
10 en décubitus dorsal ;
- Pas d'anomalies cliniquement significatives à l'ECG en 12 dérivation ;
- Résultats des examens de laboratoire (hématologie, biochimie et examen des urines) ne s'écartant pas des fourchettes normales à un degré cliniquement pertinent ;
- Résultats négatifs aux tests de dépistage de substances illicites (cocaïne, cannabinoïdes,  
15 opiacés, benzodiazépines, barbituriques, antidépresseurs tricycliques, méthadone et amphétamines) ;
- Aptitude à communiquer avec l'investigateur dans la langue locale et à comprendre les modalités requises pour l'étude et à s'y conformer.

Les sujets éligibles ne devaient satisfaire à aucun des critères d'exclusion suivants :

- 20 • Antécédents ou signes cliniques d'alcoolisme ou de toxicomanie durant la période de 3 ans qui a précédé la sélection ;
- Antécédents ou signes cliniques de toute maladie et/ou existence de toute affection nécessitant un traitement chirurgical ou médical susceptible d'interférer sur l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion du médicament à l'étude (c.-  
25 à-d. dysfonction hépatique ou rénale, diabète sucré, anomalies cardio-vasculaires, affections pancréatiques, symptômes chroniques de constipation ou de diarrhée sévère ou autres symptômes aigus liés aux voies gastro-intestinales, seule une appendicectomie ou une herniotomie étant permise) durant la période de 3 ans qui a précédé la sélection ;
- 30 • Antécédents d'hépatite B ou C et/ou résultats sérologiques positifs indicateurs d'une hépatite B ou C aiguë ou chronique (sauf chez les sujets vaccinés) ;
- Résultats positifs à la sérologie du VIH ;

- Tabagisme ;
- Antécédents d'hypersensibilité cliniquement pertinente ou de réactions contraires graves à tout médicament ;
- Participation à un autre essai clinique dans les 3 mois qui ont précédé l'examen de sélection ;
- Traitement antérieur ou concomitant par tout médicament (obtenu sur ordonnance ou en vente libre) dans les 2 semaines qui ont précédé la première administration du médicament à l'étude ;
- Perte de 250 mL de sang ou plus dans les 3 mois qui ont précédé l'étude ;
- Symptômes évocateurs d'une maladie cliniquement pertinente durant la période de 4 semaines qui a précédé la sélection (par ex. infection bactérienne, virale ou fongique aiguë).

*Traitements médicamenteux concomitants, aspects diététiques, consommation d'alcool, tabagisme et activités physiques*

- 15 Aucun traitement concomitant n'était permis en dehors de ceux prescrits contre des événements indésirables.

Les sujets ont été à jeun sur la période allant de 10 heures avant à 4 heures après l'administration du médicament à l'étude aux Jours 1 et 10. Durant l'étude, les sujets ont reçu les repas standardisés suivants :

- 20
- petit-déjeuner aux Jours -1 et 2 à 11 (pas de petit-déjeuner aux Jours 1 et 10) ;
  - déjeuner aux Jours -1, 1 et 10 à environ midi ou approximativement 4 heures après l'administration du médicament à l'étude ;
  - casse-croûte aux Jours -1, 1 et 10 environ 8 heures après l'administration du médicament à l'étude ; et
- 25
- dîner aux Jours -1, 1 et 10 à environ 19 h 00 ou approximativement 11 heures après l'administration du médicament à l'étude.

Les sujets des différents groupes selon la dose ont reçu les mêmes repas aux jours de l'étude indiqués. Les repas reçus aux Jours 1 et 10 étaient les mêmes. L'accès à l'eau était libre.

- 30 Entre l'examen de sélection et celui prévu à la fin de l'étude, les sujets se sont abstenus d'effectuer tout effort physique ou activité sportive intense (sports d'endurance) et n'ont

consommé aucune boisson contenant de l'alcool, du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. La consommation de boissons contenant des xanthines était par ailleurs interdite à la clinique.

*Procédé expérimental*

5 La [5-(4-bromo-phényl)-6-[2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-éthoxy]-pyrimidin-4-yl]-amide de l'acide propylsulfamique (voir brevets WO 02/053557 ou WO 2007/031933 ; désignée ci-après sous le nom de « composé de référence ») était disponible sous la forme de la base libre dans une présentation réservée aux essais cliniques en capsules de gélatine dures à 1 et 10 mg. Les capsules de placebo appariées contenaient les mêmes excipients sans le  
10 composé de référence.

Le composé de référence a été administré à des doses multiples croissantes de 1, 3, 10 et 30 mg (sous la forme de 1 capsule à 1 mg, 3 capsules à 1 mg, 1 capsule à 10 mg et 3 capsules à 10 mg, respectivement). Les sujets ont été traités pendant 10 jours. L'assignation d'un numéro et code permettant d'identifier les sujets a été effectuée sur la  
15 base du respect obligatoire de l'anonymat. Les sujets ont été identifiés uniquement au moyen du numéro qui leur avait été attribué et de leur date de naissance.

Cette étude a été effectuée en double insu. Pour chaque niveau de dose, 6 sujets ont été randomisés dans le groupe traité par le composé de référence et 2 dans celui sous placebo.

Les sujets ont pris le médicament le matin avec 150 mL d'eau en position debout après un  
20 jeun de 10 heures au moins aux Jours 1 et 10. Aux autres jours de l'étude, la prise du médicament a eu lieu 30 min avant le petit-déjeuner. Chez chaque sujet, l'intervalle entre chaque prise du médicament a été de  $24 \pm 0,5$  heures, mais l'administration a invariablement eu lieu entre 7 h 00 et 9 h 00.

Toutes les administrations du médicament ont été effectuées sous surveillance médicale  
25 directe. La cavité buccale des sujets a été examinée immédiatement après chaque prise. La mesure des taux plasmatiques en composé de référence et/ou en son métabolite, c.-à-d. le composé de formule I, durant la phase analytique a permis une vérification supplémentaire de l'observance.

Les concentrations plasmatiques et urinaires en composé de référence et en son métabolite,  
30 c.-à-d. le composé de formule I, ont été déterminées par CL-SM. Le seuil de quantification a été estimé à 1 ng/mL pour les deux analytes.

Résultats :

Les demi-vies d'élimination apparentes ( $t_{1/2}$ ) du composé de formule I et du composé de référence mesurées chez l'homme au Jour 10 de l'étude sont présentées au Tableau 4 ci-dessous en fonction des différentes doses reçues quotidiennement (1, 3, 10 et 30 mg, respectivement) (les données correspondent aux moyennes géométriques).

Composé	$t_{1/2}$ (h)			
	dose de 1 mg	dose de 3 mg	dose de 10 mg	dose de 30 mg
Composé de référence	15,2	18,5	13,7	14,3
Composé de formule I	46,6	55,8	43,0	47,0

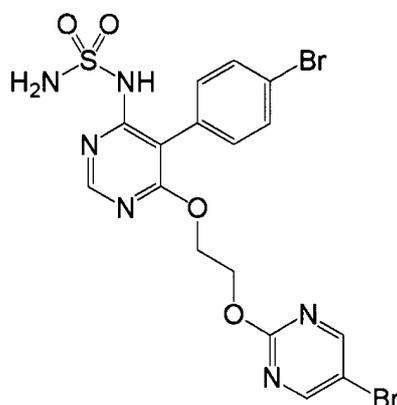
Tableau 4

**Résumé des propriétés pharmacologiques du composé de l'invention**

Comme le montrent les résultats, le composé de formule I est un antagoniste du récepteur à l'endothéline [voir « Inhibition de la liaison de l'endothéline aux membranes de cellules CHO exprimant les récepteurs humains à l'ET », Tableau 1 et « Inhibition de la réponse contractile à l'endothéline d'anneaux fibreux aortiques (récepteurs  $ET_A$ ) et d'anneaux cartilagineux de la trachée (récepteurs  $ET_B$ ) isolés de rats », Tableau 2)] qui se caractérise par une demi-vie beaucoup plus longue (chez le rat et chez l'homme) et une clairance nettement plus basse (chez le rat) que le composé de référence décrit dans le brevet WO 02/053557 (voir « Pharmacocinétique après l'administration d'une dose orale unique chez le rat », Tableau 3 et « Pharmacocinétique après l'administration de doses orales multiples chez l'homme », Tableau 4).

## Revendications

## 1. Composé de formule I



I

ou sel de celui-ci.

2. En tant que médicament, composé de formule I tel que défini à la revendication 1 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5 3. Composition pharmaceutique contenant, comme principe actif, le composé de formule I tel que défini à la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et au moins un excipient inerte sur le plan thérapeutique.

4. Utilisation du composé de formule I tel que défini à la revendication 1 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans la préparation d'un médicament conçu  
10 pour le traitement de l'hypertension, de l'hypertension pulmonaire, de coronaropathies, de l'insuffisance cardiaque, de l'ischémie rénale et myocardique, de l'insuffisance rénale, de l'ischémie cérébrale, de la démence, de la migraine, d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, de la maladie de Raynaud, des ulcères digitaux ou de l'hypertension portale, ainsi que pour le traitement ou la prévention de l'athérosclérose, de la resténose  
15 après angioplastie par ballonnet ou stent, de l'inflammation, d'un ulcère gastrique ou duodéal, d'un cancer, d'un mélanome, d'un cancer de la prostate, d'une hypertrophie de la prostate, de la dysfonction érectile, d'une baisse de l'acuité auditive, d'une amaurose, d'une bronchite chronique, de l'asthme, d'une fibrose pulmonaire, d'une septicémie à

- bactéries Gram négatif, d'un choc, de l'anémie drépanocytaire, de la glomérulonéphrite, de la colique néphrétique, d'un glaucome, de maladies du tissu conjonctif, de complications diabétiques, de complications consécutives à une chirurgie vasculaire ou cardiaque ou à la transplantation d'un organe, de complications associées à un traitement par la ciclosporine,
- 5 de la douleur ou de l'hyperlipidémie.
5. Utilisation de la revendication 4, où le médicament préparé est conçu pour le traitement d'une maladie sélectionnée dans le groupe consistant en l'hypertension, l'hypertension pulmonaire, l'artériopathie diabétique, l'insuffisance cardiaque, la dysfonction érectile et l'angor.
- 10 6. Utilisation de la revendication 5, où le médicament préparé est conçu pour le traitement de l'hypertension.
7. Utilisation de la revendication 5, où le médicament préparé est conçu pour le traitement de l'hypertension pulmonaire.
- 15 8. Utilisation de la revendication 7, où le médicament préparé est conçu pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.
9. Composé de formule I tel que défini à la revendication 1 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour le traitement de l'hypertension, de l'hypertension pulmonaire, de coronaropathies, de l'insuffisance cardiaque, de l'ischémie rénale et myocardique, de l'insuffisance rénale, de l'ischémie cérébrale, de la démence, de la migraine, d'une
- 20 hémorragie sous-arachnoïdienne, de la maladie de Raynaud, des ulcères digitaux ou de l'hypertension portale, ainsi que pour le traitement ou la prévention de l'athérosclérose, de la resténose après angioplastie par ballonnet ou stent, de l'inflammation, d'un ulcère gastrique ou duodéal, d'un cancer, d'un mélanome, d'un cancer de la prostate, d'une hypertrophie de la prostate, de la dysfonction érectile, d'une baisse de l'acuité auditive,
- 25 d'une amaurose, d'une bronchite chronique, de l'asthme, d'une fibrose pulmonaire, d'une septicémie à bactéries Gram négatif, d'un choc, de l'anémie drépanocytaire, de la glomérulonéphrite, de la colique néphrétique, d'un glaucome, de maladies du tissu conjonctif, de complications diabétiques, de complications consécutives à une chirurgie vasculaire ou cardiaque ou à la transplantation d'un organe, de complications associées à
- 30 un traitement par la ciclosporine, de la douleur ou de l'hyperlipidémie.

10. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de la revendication 9, pour le traitement d'une maladie sélectionnée dans le groupe consistant en l'hypertension, l'hypertension pulmonaire, l'artériopathie diabétique, l'insuffisance cardiaque, la dysfonction érectile et l'angor.

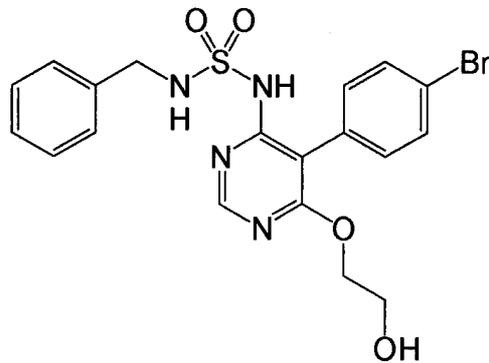
5 11. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de la revendication 9, pour le traitement de l'hypertension.

12. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de la revendication 9, pour le traitement de l'hypertension pulmonaire.

10 13. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de la revendication 9, pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

14. Procédé de préparation du composé de formule I selon la revendication 1, ledit procédé comportant les étapes suivantes :

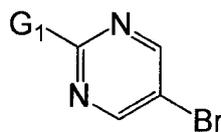
a) réaction d'un composé de formule I-2<sub>B</sub>



I-2<sub>B</sub>

15 où PG représente un groupement benzyle, 4-méthoxy-benzyle ou 2,4-diméthoxybenzyle,

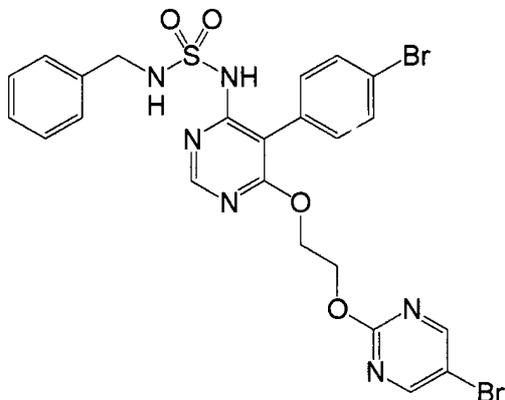
avec un composé de formule I-3



I-3

où  $G_1$  représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement méthylsulfonyle ou éthylsulfonyle, en la présence d'une base forte ; et

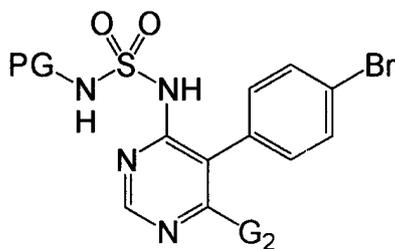
b) clivage du groupement benzyle du composé de formule I-1<sub>B</sub> obtenu à l'étape a)



I-1<sub>B</sub>

5 en utilisant le  $BCl_3$  ou le  $BBr_3$  quand PG représente un groupement benzyle ou le nitrate de cérium et d'ammonium ou la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone quand PG représente un groupement 4-méthoxy-benzyle ou 2,4-diméthoxybenzyle.

15. Procédé de la revendication 14, qui comprend l'étape additionnelle de réaction d'un composé de formule I-4



I-4

où PG représente un groupement benzyle et  $G_2$  un atome d'halogène,

10 avec l'éthylèneglycol en la présence d'une base pour obtenir le composé de formule I.